Editor: **I. HAULICĂ**

FIZIOLOGIE UMANĂ

Ediţia a III-a, revizuită şi adăugită



EDITURA MEDICALĂ, BUCUREŞTI
2007

Redactor de carte: **IRINA BELOIU**
Secretar de redacţie: **MARIA NEAMŢ**
Corectură: **CORINA GHINOIU**

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
HAULICĂ IOAN
FIZIOLOGIE UMANĂ / I. HAULICĂ – Ed. a 3-a, revizuită şi adăugită – Bucureşti: Editura Medicală, 2007.
Bibliografie.
Index.

ISBN 978-973-39-0597-4

612

Coli de tipar: 131, 5
Apărut: 2007

Tiparul executat sub c-da 91,
la Imprimeria de Vest, Oradea,
Str. Calea Aradului nr. 35.
România



AUTORI

Apostol Ion – Prof. univ. U.M.F. Iaşi
Bild Walther – Şef de lucrări – Fiziologie – U.M.F. Iaşi
Boişteanu Daniela – Conf. univ. U.M.F. Iaşi
Brănişteanu Dumitru – Prof. univ. U.M.F. Iaşi
Chis Irina – Şef de lucrări – U.M.F. Cluj-Napoca
Carasevici Eugen – Prof. univ. U.M.F. Iaşi
Haulică Ion – Prof. univ. consult. U.M.F. Iaşi
Mureşan Adriana – Prof. univ. U.M.F. Cluj-Napoca
Neamţu Corneliu – Prof. univ. U.M.F. Iaşi
Neamţu Andrei – Şef de lucrări U.M.F. Iaşi
Petrescu Gheorghe – Prof. univ. U.M.F. Iaşi
Petrescu Zenobia – Prof. univ. U.M.F. Iaşi
Rusu Valeriu – Prof. univ. U.M.F. Iaşi
Sabău Marius – Prof. univ. U.M.F. Tg. Mureş
Slătineanu Simona – Prof. univ. U.M.F. Iaşi
Stratone Ana – Prof. univ. U.M.F. Iaşi
Stratone Carmen – Şef de lucrări U.M.F. Iaşi
Şerban Dragomir – Şef de lucrări U.M.F. Iaşi
Şerban Lăcrămioara – Şef de lucrări U.M.F. Iaşi
Topoliceanu Florin – Prof. univ. U.M.F. Iaşi
Zăgrean Leon – Prof. univ. U.M.F. Bucureşti

CUPRINS

FIZIOLOGIE GENERALĂ ȘI CELULARĂ

FIZIOLOGIE SPECIALĂ

CONTENT

GENERAL AND CELLULAR PHYSIOLOGY

SYSTEMIC PHYSIOLOGY

DATE INTRODUCTIVE
privind definiția și evoluția fiziologiei

Motto:
Însușirea unei științe nu este posibilă fără cunoașterea dezvoltării sale.

A. Comte

Fiziologia, ca știință a funcțiilor materiei vii, se ocupă cu studiul proceselor și constantelor normale ale structurilor biologice superior organizate, începând cu celula și agregatele celulare din diversele țesuturi și organe și sfârșind cu organismul uman, entitatea biologică cea mai evoluată.

Termenul de fiziologie este de origine greacă (physis = *principiu dătător de viață;* logos = *știință) și a fost introdus în medicină de către Fernel (1542) pentru a sublinia latura explicativă a practicii medicale. Impunându-se din nevoia cunoașterii funcțiilor normale ale organismelor vii, ca termen de referință a diverselor stări patologice, cunoștințele fiziologice au stat dintotdeauna la baza atât a medicinei curative, cât și a celei preventive. Denumită și anatomia în mișcare sau anticamera patologiei, fiziologia a abordat de la început nu numai modul cum se desfășoară procesele vitale, ci și factorii care le determină și mecanismele lor de întreținere.*

Pe de altă parte, multe din problemele patologiei medicale neputând fi studiate decât prin intermediul cercetărilor experimentale, fiziologia a întregit investigațiile clinice cu experimente pe animale de laborator. În felul acesta, medicina, ca știință a vieții și suferinței umane, a beneficiat tot mai substanțial de pe urma cunoștințelor oferite de științele fiziologice. Dacă obiectul fiziologiei a fost clar conturat încă de la începuturile sale, evoluția acesteia a fost lentă și anevoioasă din cauza concepțiilor filozofice dominante și a lipsei de metode și tehnici adecvate. De aceea, începuturile fiziologiei se pierd în negura vremurilor, confundându-se cu ale practicii medicale. După o primă etapă naturalist-filozofică, inaugurată de Hipocrat din Cos (sec. V. î.e.n.), a urmat etapa anatomică, dominată de școala galenică (Galenus, sec. II e.n.) din Roma, a cărei orientare structuralistă se sfârșește abia în epoca Renașterii, cu unele analogii și ipoteze mecaniciste. Asemănând omul cu o mașină, inima cu o pompă și rinichiul cu un filtru, această nouă etapă materialist-mecanicistă incită la cercetări pe animale vii, punându-se bazele medicinei experimentale și fiziologiei științifice. La rândul lor, progresele tehnice din secolele al XVII-lea și al XVIII-lea creează tendința firească la aplicare a datelor de fizică și chimie la procesele vitale.

W. Harvey face prima descriere corectă a circulației în lucrarea: Exercitatio de motu cordis et sanguinis *(1628), Malpighi (1661) descrie, la scurt timp după inventarea microscopului de către Anton Loewenboeck, circulația capilară ca punct de legătură între artere și vene, iar Haller (1727) măsoară presiunea și volumul sanguin, stabilind rolul rezistenței periferice în producerea variațiilor tensionale. Secolul al XVIII-lea este dominat de altfel de aforismul lui Haller, după care anatomia face descrierea organelor și fiziologia explică funcțiile lor. Paracelsus propune extinderea fenomenelor chimice la procesele vitale, iar Lavoisier, descoperind că respirația asigură oxidațiile tisulare, arată că la baza*

vieţii nu stau fenomene supranaturale, ci procese metabolice. Organismul nu mai este conceput ca o piesă mecanică, ci ca un laborator chimic. Se pun astfel bazele orientării bioenergetice în fiziologie, care va cunoaşte un mare avânt în secolul următor, odată cu introducerea unor tehnici fizico-chimice din ce în ce mai perfecţionate în arsenalul metodologic al cercetărilor biomedicale. Conform acestei noi concepţii, toate manifestările vitale se realizează pe seama consumului de substanţe nutritive din mediul înconjurător, cu participarea oxigenului ca factor indispensabil de combustie.

Paralel cu datele de chimie fiziologică, se impun cercetările de fiziologie a sistemului neuro-muscular, efectuate de Galvani, Du Bois Reymond, Helmholtz, Müller, von Brücke etc. Între timp, Fluorens (1803) descoperă centrii respiratori bulbari, iar Secenov (1858) descrie reflexele creierului. Un aport deosebit a fost adus de Cl. Bernard prin descoperirea nervilor vasomotori, a funcţiilor glicogenolitice ale ficatului şi constanţei mediului intern. Opera sa de concepţie – „Introducere în studiul medicinei experimentale" (1865) – a influenţat profund evoluţia ulterioară a fiziologiei, deschizând calea cercetărilor care au dus la descoperirea glandelor endocrine de către Brown Séquard (1890) şi la formularea conceptului actual de homeostazie (Cannon, 1932).

Din aceeaşi perioadă datează cercetările lui Lancereaux (1887) asupra rolului endocrin al pancreasului, precum şi denumirea de hormoni dată de Bayliss şi Starling (1902) unei substanţe secretate de mucoasa duodenală (secretina) cu rol reglator asupra secreţiei pancreatice.

În domeniul neurofiziologiei, Sherrington (1897) introduce noţiunea de sinapsă, pentru a defini relaţiile de contiguitate dintre neuroni, la scurt timp după descoperirea acestora de către Ramon y Cajal (1890), ca entităţi morfo-funcţionale distincte ale sistemului nervos, iar Pavlov (1904) introduce metoda reflexelor condiţionate în studiul activităţii nervoase superioare.

Progrese mari s-au înregistrat şi în domeniul fiziologiei sistemului nervos vegetativ, ca cea de a doua cale eferentă a sistemului nervos cerebro-spinal, prin cercetările lui Gaskell (1880), Langley (1898), Dale (1934) etc.

La descoperirea mediaţiei chimice simpatico-parasimpatice de către Otto Loewi (1921) s-a adăugat participarea zonelor reflexogene şi a centrilor organo-vegetativi la reglarea neuro-umorală a marilor funcţii ale organismului (circulaţie, respiraţie, digestie, excreţie etc). În plus, s-a precizat că principalele reacţii de apărare şi adaptare la condiţiile variabile ale mediului extern sau intern se realizează cu participarea sistemului simpatico-adrenergic, pe de o parte, şi a complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, pe de alta. Una din primele dovezi morfologice ale legăturilor neuro-vasculare dintre hipotalamus şi hipofiză, ca structură complexă de comandă şi control al reacţiilor adaptative neuro-endocrino-metabolice, a fost adusă de Gr. T. Popa şi Unna Fielding (1930) prin descoperirea sistemului port hipotalamo-hipofizar. Aceasta a constituit baza de plecare a cercetărilor ulterioare privind neurosecreţia hipotalamică şi factorii de eliberare a hormonilor adenohipofizari, ducând la conceptul actual despre hipotalamus ca glandă endocrină diencefalică. Contribuţii valoroase la progresul cunoştinţelor de fiziologie a glandelor endocrine au adus şi profesorii Paulescu, Parhon şi elevii lor, prin cercetările asupra hormonilor pancreatici şi epifizari. Prof. N. Paulescu (1921) a descoperit, după cum se ştie, hormonul pancreatic hipoglicemiant insulina (pancreina), înaintea lui Banting, Mac Leod şi Best (1922), fiind frustrat de binemeritatul premiu Nobel atribuit acestora. La rândul lor, profesorul Parhon şi colaboratorii au contribuit substanţial la cunoştinţele actuale privind rolul endocrin şi metabolic al epifizei de „reglator al reglatorilor", respectiv al complexului hipotalamo-hipofizar, de către hormonii indolici şi peptidici epifizari.

Fiind vorba de contribuţii româneşti la evoluţia fiziologiei, trebuie arătat că profesorul D. Danielopolu (1928) şi doctorul Ştefan Odobleja (1938), interpretând reglările fiziologice prin prisma aferentaţiei inverse, cu mult înainte ca Norbet Wiener (1940) să fi pus bazele ciberneticii, sunt consideraţi precursori ai biociberneticii.

Numeroase alte achiziţii cognitive şi aplicative s-au obţinut în ultimele decenii graţie progreselor tehnice şi orientării cauzal-analitice a fiziologiei:

– s-a reconsiderat conceptul clasic: „un neuron un mediator chimic", aducându-se dovezi experimentale în favoarea neurotransmiterii umorale duble sau triple;

– s-a precizat rolul de mediator chimic sau contransmiţător al unor aminoacizi (acid glutamic, glicină, GABA) şi peptide biologice (VIP, NPY, substanţa P, neurotensina, peptide opioide etc);

– s-a întregit capitolul hormonilor clasici cu cel al hormonilor locali, denumiţi şi factori autacoizi, secretaţi de sistemul endocrin difuz, paracrin sau APUD;

– s-au descoperit prostaglandinele, prostaciclinele, tromboxanii şi leucotrienele, ca produşi biologic activi de natură lipidică;

– s-au făcut noi precizări privind participarea receptorilor, canalelor ionice şi a pompelor active membranare la generarea manifestărilor electrice, mecanice, secretorii şi nervoase celulare etc.

Multe din aceste descoperiri au devenit posibile datorită ultilizării pe scară tot mai largă a tehnicilor biochimice, histochimice, imunohistofluorescente, radioimunologice şi microelectrofiziologice moderne. Deşi s-au smuls noi şi numeroase aşchii din stânca de granit a necunoscutelor materiei vii, nu se ştie încă la modul exact ce este viaţa. Nici starea de sănătate, care constituie principalul obiect de studiu al fiziologiei, n-a putut fi definită în mod satisfăcător din punct de vedere fiziologic. Fiind vorba de concepte de referinţă ale fiziologiei şi medicinei în general, în încheierea acestei scurte introduceri istorice vor fi făcute succinte referiri asupra evoluţiei şi stadiului actual al cunoştinţelor privind conţinutul noţiunilor de viaţă şi sănătate.

Referitor la viaţă, dacă ne limităm la definiţiile simplificatoare din manualele sau dicţionarele curente, se poate găsi cu relativă uşurinţă o formulare. În realitate, o tratare riguros ştiinţifică a vieţii este extrem de dificilă. Obstacolul principal îl constituie faptul că, deşi ştiinţele biologice se află într-o etapă de dezvoltare suficient de avansată, întrucât dispun de metode analitice care ţintesc cele mai subtile niveluri de organizare a materiei vii, explicarea unora dintre însuşirile ce caracterizează esenţa vieţii nu este încă satisfăcătoare.

În evoluţia conceptului de viaţă s-au întâlnit adeseori filozofii cu cercetătorii din domeniul biologiei, primii conferind definiţiilor apartenenţa la un concept sau o doctrină filozofică, iar ultimii concentrând formulările asupra esenţei vieţii la probele ce rezultau din cunoaşterea ştiinţifică a celui mai complex fenomen din natură. Astfel, în timp ce mulţi din marii biologi ai secolului al XIX-lea neagă posibilitatea de a defini viaţa, ca în cazul lui Pasteur de exemplu, gânditorii materialişti o consideră drept formă de mişcare a materiei vii. Semnificativă din acest punct de vedere este definiţia următoare: „Viaţa este modul de existenţă a corpurilor albuminoide prevăzute cu capacitatea de autoreînnoire continuă a elementelor chimice ale acestora". Punând accentul pe mişcare şi reînnoire, această definiţie conţine prima trăsătură de esenţă a fenomenelor vieţii, metabolismul. Ulterior, odată cu dezvoltarea şi perfecţionarea tehnicilor de biologie şi fiziologie celulară, accesul către caracteristicile esenţiale ale vieţii a fost facilitat. Ca urmare, în afara metabolismului au fost considerate ca trăsături definitorii ale vieţii autoreproducerea, creşterea şi adaptarea. Aceste proprietăţi depind de programul genetic propriu fiecărui organism şi de influenţa factorilor de mediu.

La rândul lor, bioenergeticienii, invocând cel de al doilea principiu al termodinamicii, consideră că materia vie este antientropică, întrucât se opune tendinţei de destructurare şi disipare a energiei exercitate de mediu. În acest sens, este de menţionat definiţia vieţii dată de Schrödinger (1969) în cartea sa – „What is life?" (Ce este viaţa?): „Viaţa este o insulă de ordine în oceanul imens al dezordinii entropice". Datorită antientropiei, materia vie este capabilă să-şi păstreze structura şi să evolueze către un plus de complexitate pe seama preluării energiei potenţiale din materia brută şi utilizării ei în scop energetic, plastic sau funcţional. Agregatele moleculare rezultate se organizează în celule, complexe celulare şi organisme, realizând cu mediul înconjurător schimburi de substanţe, energie şi informaţii. Laboratorul vital se comportă astfel ca un sistem deschis, autoreglat şi adaptat la necesităţile variabile ale materiei vii.

Prin prisma acestor puncte de vedere, viața poate fi considerată ca o formă superioară de mișcare a materiei, rezultată prin evoluție sub influența selecției naturale și caracterizată prin metabolism, autoreproducere, autoreglare și adaptare la condițiile variabile ale mediului extern și/sau intern. La baza sa stau procese fizico-chimice și biologice de o complexitate deosebită, insuficient cunoscute deocamdată.

Atât timp cât reproducerea celulei vii n-a putut fi realizată în condiții experimentale de laborator, originea vieții rămâne obiectul diverselor teorii (creaționiste, panspermiei, generației spontanee, evoluționiste etc.) asupra biogenezei. De un credit crescând se bucură teoriile evoluției chimice (Oparin, 1924; Haldane, 1926), conform cărora viața a apărut și evoluat în apa oceanelor în urma acțiunii energiilor înalte solare asupra pământului abiotic și atmosferei primare. Ca rezultat al unui îndelungat proces de evoluție, majoritatea autorilor consideră că viața are la bază reacții biochimice înalt diferențiate, generatoare de creștere, autoreproducere și realizare a diverselor forme de activitate specifică materiei vii, adaptate și întreținute în limite constante grație echilibrelor homeostazice.

Cea de a doua noțiune intim legată de viață privește sănătatea definită de OMS ca starea de bine și confort fizic, psihic și social, în absența oricărei boli sau infirmități clinice. În esență, este vorba de relația armonioasă între structuri și funcții ca rezultat al echilibrelor homeostazice și capacității de adaptare la mediu.

Factorii de menținere a sănătății ca expresie a normalității sunt endogeni și exogeni. Din prima categorie fac parte factorii genetici, care conferă particularitățile genotipice și fenotipice ale individului, influențate de agenții chimici (teratogeni), fizici, alimentari etc. Ei asigură calitatea stofei biologice, starea morfo-funcțională a țesuturilor și aparatelor, precum și reacțiile neuro-endocrino-metabolice de apărare și adaptare la diversele suprasolicitări. La rândul lor, factorii exogeni sunt reprezentați de influențele exercitate în permanență asupra organismului de agenții fizici, chimici, biologici, geografici și cosmici din mediul înconjurător. La aceștia se adaugă factorii socio-economici (familiali, culturali, educaționali, profesionali, relaționali etc), producători de reacții stresante de diferite grade.

Capacitatea de apărare, adaptare și rezistență a organismului uman la variațiile mediului intern sau extern fiind limitată, diversele agresiuni sau suprasolicitări pot determina alterarea stării de sănătate, ca expresie a „status quo" homeostazic, și instalarea bolii. Ca stare patologică rezultată prin depășirea echilibrelor homeostazice sau alterări structurale, boala reprezintă ansamblul fenomenelor obiective și subiective anormale provocate de cauze endogene sau exogene. Numai cunoscând factorii de menținere a sănătății și de producere a bolilor pot fi etichetate, prevenite sau tratate corect stările patologice. De aceea, principiul de bază al medicinei: „Primum non nocere", *impune cunoștințe fecunde nu numai de patogeneză, ci și de sanogeneză.*

Deși conținutul noțiunilor privind viața și sănătatea este perfectibil, cuantumul cunoștințelor de fiziologie acumulat până în prezent asigură baza de plecare corespunzătoare și termenii de referință indispensabili oricărui act medical, fie el curativ, preventiv sau recuperator.

FIZIOLOGIE GENERALĂ ȘI CELULARĂ

1. COMPOZIŢIA CHIMICĂ A MATERIEI VII

În compoziţia structurilor care alcătuiesc materia vie se regăsesc elementele chimice constitutive ale materiei nevii (tabelul 1.I). În materia vie, acestea sunt astfel organizate încât participă la formarea unor structuri cu complexitate progresivă, dotate cu proprietatea de a se întreţine şi a se reproduce.

TABELUL 1.I

Exprimarea procentuală a principalelor elemente chimice în scoarţa pământului şi organismul uman

Scoarţa terestră		*Organismul uman*	
O	47	H	63
Si	28	O	25,5
Al	9	C	9,5
Fe	4,5	N	1,4
Ca	3,5	Ca	0,31
Na	2,5	P	0,22
K	2,5	Cl	0,08
Mg	2,2	K	0,06
Ti	0,46	S	0,05
H	0,22	Na	0,03
C	0,19	Mg	0,01

Elementele chimice care există în organismul uman pot fi clasificate în trei grupe: elemente plastice, elemente minerale şi oligoelemente (tabelul 1.II):

– elementele plastice (de structură) au ponderea cea mai mare în ţesuturile corpului uman. În această grupă sunt incluse: C, O, N, H. La această categorie ar putea fi ataşat şi fosforul, prezent în acizii nucleici, şi sulful, ca şi constituent constant al proteinelor;

– elementele minerale (Na, K, Mg, Ca, Cl, P, S) se găsesc în corpul uman sub formă de electroliţi, oxizi şi săruri minerale;

– oligoelementele sunt prezente în organism în cantităţi extrem de scăzute (totalul lor nu depăşeşte 7 g la un adult de 70 kg). Ele sunt însă absolut necesare pentru desfăşurarea normală a proceselor biologice, de cele mai multe ori cu rol catalitic. Poziţia lor în cadrul acestor procese a fost foarte bine stabilită în 1894 de către Gabriel Bertrand, considerat ca iniţiator al oligoterapiei: „organismul este o formă de oligarhie în care mase enorme de elemente pasive sunt dominate printr-un număr mic de elemente catalitice".

TABELUL 1.II

Clasificarea elementelor chimice prezente în organismul uman

Grupa	*Proporţia în organism*	*Elementul chimic*
Elemente plastice	95%	C, O, N, H
Elemente minerale	4,75%	S, P, Cl, Na, K, Ca, Mg
Oligoelemente	0,25%	F, Fe, Si, Zn, Cu, V, Mn, I, Se, Mo, Ni, Cr, As, Co

Se poate vorbi despre o homeostazie a acestor elemente chimice, deoarece „stocul" existent în organism, care este permanent reîmprospătat, trebuie menținut în limite cvasiconstante, posibil evidențiabile prin metode biochimice. Monitorizarea *aport – utilizare – eliminare* se impune în mod special în cazul elementelor minerale și al oligoelementelor. Comparativ cu elementele plastice, acestea se găsesc în cantități foarte mici, dar intervenția lor în desfășurarea proceselor biologice reclamă concentrații aproape fixe. Variațiile în afara unor limite destul de strânse antrenează dezechilibre care depășesc sfera lor de distribuție, producând în cascadă disfuncții importante ale sistemelor funcționale. În acest context apare justificată atenția care se acordă cunoașterii homeostaziei acestor elemente.

Abilitatea de a corecta dezechilibrele produse prin variații foarte mici ale unor elemente implică cunoașterea homeostaziei și modului de implicare în procesele fiziologice. Astfel s-a ajuns și la utilizarea termenului de oligoterapie, care indică o metodă terapeutică bazată pe administrare de oligoelemente și care are de fapt un sens mai larg, de utilizare a unor elemente chimice care aparțin și grupei elementelor plastice (exemplu: fosfor, sulf) sau unor elemente minerale (exemplu: magneziu, potasiu etc.). Oligoterapia nu reprezintă o expresie terapeutică unitară, ci i se descriu trei forme: catalitică, nutrițională și farmacologică.

Oligoterapia *catalitică*, ca primă formă de utilizare sistematică a elementelor minerale, a fost introdusă la începutul secolului XX de către Jacques Ménétrier. A doua tendință în utilizarea sistematică a elementelor minerale și, în special, a oligoelementelor o constituie oligoterapia *nutrițională*. Includerea aspectului nutrițional în rațiunile de conduită terapeutică cu minerale a fost posibilă ca urmare a cristalizării unei „științe a alimentației", care oferă posibilitatea monitorizării aportului alimentar de minerale. Când aportul este insuficient, este favorizată instalarea unei stări de *carență*, caracterizată prin tulburări biochimice, cu sau fără expresie clinică, în funcție de gradul de deficit. Aportul excesiv al unui element antrenează un cadru toxicologic cu manifestări a căror intensitate este de asemenea direct proporțională cu „suplimentul" prezent în organism. Cea mai recentă formă de utilizare terapeutică a elementelor minerale și a oligoelementelor o constituie oligoterapia *farmacologică*. Elementele chimice sunt utilizate astfel ca „medicament" în tratamentul unor afecțiuni, prin administrarea unor doze crescute, aproape de toxicitate, definite ca doze farmacologice.

1.1. ELEMENTE CHIMICE ALE MATERIEI VII

Elementele plastice. Acest grup include patru din elementele care au ponderea cea mai mare în organismele vii: hidrogenul, oxigenul, carbonul și azotul. Ele reprezintă aproximativ 96% din materia vie și dețin o serie de particularități de reacție care le permite să „clădească" compușii de bază ai materiei vii. Capacitatea de a forma cu ușurință legături covalente și posibilitatea atomilor de carbon de a se lega între ei generând catene liniare, ramificate sau ciclice stau la baza existenței unei mari varietăți de molecule organice. Implicarea acestor elemente în structurile organice este dublată de intervenția sau/și de necesitatea prezenței lor în desfășurarea normală a proceselor fiziologice.

Hidrogenul. Este un element chimic cu mare răspândire în univers. La nivelul suprafeței terestre, hidrogenul se găsește sub forma a numeroase combinații, dintre care cele mai importante sunt apa, formă sub care intră în ciclul vital, și combinațiile organice. Hidrogenul nu întreține viața, dar prezența sa în structurile organice ale materiei vii și implicațiile funcționale îi conferă o importanță deosebită; prezența sa în moleculele grăsimilor, hidraților de carbon și lipidelor îl implică în funcționalitatea acestora.

În organismul uman, hidrogenul este generat în cursul proceselor metabolice, ca rezultat în special al disocierii unor compuși volatili (H_2CO_3) sau nevolatili (acid piruvic, acid lactic). Concentrația de ioni de hidrogen într-o soluție determină gradul de aciditate al soluției respective. Parametrul este definit ca pH și variază în limite foarte strânse în mediile biologice. Ionii de hidrogen pot fi considerați specii înalt reactive și, deși se găsesc în concentrații foarte mici comparativ cu alți ioni (4×10^{-8} Eq/l), modificări extrem de mici ale concentrației lor se pot însoți de alterări însemnate ale proceselor biologice.

În organism, hidrogenul poate fi produs la nivelul colonului, în raport direct cu substratul degradat la acest nivel: fasolea și hidrații de carbon furnizează o cantitate mai mare de H^+. Hidrogenul provenit în special din disocierea H_2CO_3 constituie un stimul pentru chemoreceptorii centrali și periferici de la nivelul zonelor receptoare implicate în reglarea funcției respiratorii și circulatorii. Tulburările produse prin modificarea concentrației H^+ sunt cunoscute sub numele de acidoze și alcaloze, ambele tipuri de modificări fiind în funcție de mecanismul de producere, respiratorii sau metabolice. Producția de acizi, deci de substrat generator de H^+, este mare (50–100 mEq H^+/zi la adult cu o dietă echilibrată), existând permanent pericolul modificării pH-ului mediilor biologice. În replică, organismul dispune de sisteme specializate (sisteme tampon) care sunt capabile să mențină valoarea acestui parametru în limite foarte strânse de variație.

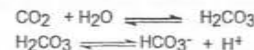
Oxigenul. Este un component principal ca pondere și, în special, ca importanță al materiei din organismele vii (23,7% din masa uscată a organismelor animale). Oxigenul are efecte benefice, fiind indispensabil pentru producerea de energie în organism, precum și efecte nocive, prin procesele de peroxidare.

Efectele benefice ale oxigenului: la nivel celular, oxigenul este încorporat direct în moleculele organice sau este acceptor de electroni; participă, la nivelul celulei endoteliale, la formarea monoxidului de azot (NO), care este implicat activ în reactivitatea vasculară.

Efectele nefavorabile ale oxigenului sunt consecința unui proces de activare în urma căruia se formează specii înalt reactive: oxigenul singlet, anionul superoxid, anionul hidroxil, care reacționează ca atare sau prin producție de peroxizi la nivelul membranelor biologice. În cadrul sistemelor biologice există sisteme eficiente de protecție care inhibă excesul de peroxizi la diferite niveluri de formare: GSH peroxidaza; superoxid dismutaza (SOD); vitamina E; vitamina C; seleniul; metionina.

Carbonul. Este un element care se găsește în natură în stare elementară cristalizat (diamant, grafit), dar și în numeroase combinații organice și anorganice. Abundența în materia vie (37–50%) și particularitățile sale de reacție care stau la baza imensei varietăți de molecule organice îi justifică prezența în grupa elementelor plastice, cu importanță majoră, atât structural, cât și funcțional. Pentru „lumea vie", bioxidul de carbon este de o extremă importanță, fiind forma sub care carbonul intră în ciclul vital. CO_2 ca produs final, nemetabolizabil, al reacțiilor oxidative celulare, este eliminat din organism în cursul expirației, constituind, împreună cu cel produs prin degradarea plantelor și animalelor, volumul total de CO_2 din atmosferă.

Bioxidul de carbon produs în organism contribuie la generarea unor însemnate cantități de H^+:



$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$
$$H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

H^+ formați influențează permanent valoarea pH-ului mediilor biologice. Bioxidul de carbon este un factor de stimulare al zonelor reflexogene implicate în reglarea respiratorie și cardio-vasculară, dar are și posibilitatea de influențare directă a centrilor respiratorii, controlând astfel eliminările de CO_2 pe cale pulmonară.

Date recente (1990) plasează CO ca factor endogen gazos, cu manifestări de radical liber. CO endogen, produs ca urmare a degradării hemului sub acțiunea hemoxigenazei, participă la autoreglarea tonusului vascular (Graser, 1990) prin acțiune asupra musculaturii netede vasculare.

Azotul. Este prezent în toate organismele vii sub forma unor combinații organice de o mare diversitate (proteine, acizi nucleici, vitamine etc.). Concentrația sa este mai mare în organismele animale (12,8% din substanța uscată), comparativ cu regnul vegetal (3,3%). Deși azotul are o pondere mare (4/5) în aerul atmosferic, unde se găsește sub formă moleculară, nu poate fi asimilat direct de către plantele și animalele superioare. Preluarea sa se face din sol, unde forma asimilabilă are cel puțin două surse: acțiunea unor bacterii, care îl preiau direct și îl pot transforma în combinații azotate asimilabile, sau din apa de ploaie. Azotul asimilabil este extras din sol de către plantele superioare sub formă de amoniac și azotați și antrenat în procese metabolice proprii, din care rezultă aminoacizi esențiali. Ulterior, acești compuși organici vor putea fi preluați de către animale sub formă de hrană. Prelucrarea hranei în organismul animal are ca rezultat eliminarea prin materii fecale și urină a unor reziduuri care conțin azot. Compușii organici azotați din aceste reziduuri împreună cu cei rezultați din putrezirea corpurilor de animale și plante revin în sol. Se închide astfel un ciclu de evoluție, deoarece aceștia pot fi degradați până la amoniac și ioni azotat, cu posibilitatea de preluare de către plante.

În organism, azotul are un rol structural important, fiind prezent în majoritatea combinațiilor organice. Rolul său funcțional este indirect, prin funcționalitatea structurilor care îl conțin. În organismul uman adult, se găsește o cantitate apreciabilă (1 l), dizolvat în umori sau în lipide (teaca de mielină, depozite adipoase subcutanate sau poziționate în jurul organelor). Azotul este implicat în accidentele de depresurizare și, în condiții hiperbare, are efecte narcotice. Fiind inert din punct de vedere al participării la funcția respiratorie, el este utilizat la evaluarea unor parametri respiratori (determinarea volumului rezidual, a capacității reziduale funcționale și a uniformității ventilației).

Elementele minerale. În această grupă se găsesc elementele chimice prezente sub formă ionizată sau în diverse combinații, a căror pondere totală este de 4,75%. Deși cantitativ mai reduse comparativ cu elementele plastice, componentele acestui grup sunt esențiale pentru desfășurarea normală a funcțiilor vitale (fenomene membranare, repartiția apei, răspuns celular specific etc.). Sunt răspândite atât în celule, cât și în umorile organismului (plasmă, secreții digestive, LCR etc.) și sunt caracterizate printr-o concentrație relativ constantă. Variații cantitative în afara unor limite, statistic considerate ca fiind normale, atrage disfuncții exteriorizate prin simptomatologie caracteristică.

Menținerea homeostaziei lor se realizează printr-un bilanț (ideal nul) între aport – eliminare. Există multiple circumstanțe care pot modifica acest echilibru, evidențiate prin modificări în principal ale concentrației acestor elemente în lichidele biologice.

Corectarea eventualelor dezechilibre presupune o cunoaștere a concentrației lor, în umorile organismului, sursele alimentare care asigură aportul, metabolismul și căile lor de eliminare, implicațiile lor fiziologice și manifestările care apar în tulburările homeostaziei lor.

Sodiul. Face parte din elementele plastice ale organismului deoarece, împreună cu alte 10 elemente (C, O, H, N, K, Ca, Mg, Cl, P, S), alcătuiește 99,75% din matricea vie. El aparține grupării metalelor alcaline, este un element monovalent, cu greutatea moleculară 23 g. Are o răspândire largă în natură (2% din totalitatea atomilor din scoarța terestră). În organismul uman, cantitatea totală de sodiu este în jur de 60 mEq/kg corp (aproximativ 4 200 mEq la un subiect de 70 kg) și poate fi considerat un ion caracteristic umorilor organismului datorită preponderenței sale în compartimentul extracelular (aproape 50% din totalul de sodiu).

Necesar, aport, eliminare: balanța sodică presupune un echilibru între aportul și utilizările/eliminările de sodiu și este exprimată printr-o valoare relativ constantă a natremiei (concentrația plasmatică a sodiului) de 140±5 mEq/l. Se consideră că necesarul de 3–5 g NaCl/zi poate să prevină instalarea unui bilanț sodic negativ, în sensul că această cantitate este suficientă pentru a înlocui pierderile prin urină și transpirație. În sarcină, lactație, efort fizic intens poate apărea un apetit de sodiu crescut.

Aportul sodic se realizează: în principal prin ingestie de NaCl; consum de alimente care conțin NaCl, ape minerale bogate în NaCl.

Eliminarea de sodiu din organism se realizează pe cale: renală; digestivă; prin sudoare. Eliminarea digestivă este neînsemnată, deoarece Na^+ prezent în intestin (provenit din alimente sau din secrețiile digestive) este aproape în totalitate absorbit. Pierderile de sodiu pe cale cutanată sunt de asemenea reduse (10–100 mEq/24 ore) și sunt influențate de cantitatea de sudoare. Cea mai mare parte a sodiului este eliminat pe cale renală (între 0–500 mEq/zi), fiind influențată de cantitatea filtrată la nivel glomerular; concentrația plasmatică a Na^+; unele mecanisme umorale complexe care asociază și controlul eliminărilor de apă.

Roluri fiziologice: în interrelație cu alți ioni, sodiul este implicat în numeroase procese: echilibrul hidroelectrolitic; excitabilitatea celulară; menținerea potențialului membranar de repaus; determinarea valorii presiunii osmotice; echilibrul acido-bazic; transport transmembranar de substanțe; determinarea volumului celular.

La subiecții sănătoși, Na^+ și Cl^- sunt responsabili pentru 80% din valoarea presiunii osmotice a plasmei. Volumul plasmatic este influențat de balanța de NaCl. Efectul modificărilor concentrației de Na^+ se manifestă la nivelul circulației sistemice și antrenează prompt sisteme corectoare. De exemplu: osmolaritatea plasmei este un stimul pentru stimularea centrilor setei și pentru eliberarea de hormon antidiuretic (ADH). Pragul osmotic critic pentru descărcările de ADH este de 286 mOsm/l, dacă creșterea osmolarității este consecința creșterii concentrației de Na^+, și de 282 mOsm/l, dacă se realizează prin oprirea ingestiei de apă. Osmolaritatea plasmei influențează volumul celular, putând provoca turgescența celulei (dacă presiunea osmotică extracelulară este mai mică decât a sectorului intracelular) sau ratatinare celulară (dacă presiunea osmotică extracelulară depășește valoarea presiunii osmotice intracelulare).

Valoarea potențialului membranar este specifică fiecărui tip celular și este expresia unei diferențe de repartiție a sarcinilor electrice (în principal K^+, Na^+, Cl^-, anioni proteici) de o parte și de alta a membranei. Menținerea strictă a acestei repartiții se realizează cu participarea unor sisteme de transport activ (vezi Na^+, K^+–ATPaza și potențialul membranar de repaus).

Gradientul de Na^+ este folosit pentru transportul transmembranar al unor substanțe. Transportul celor mai mulți ioni sau al unor substanțe nutritive împotriva gradientului electro-chimic se realizează printr-un mecanism de transport activ secundar dependent de Na^+.

Tulburări ale metabolismului sodiului: din punct de vedere cantitativ, tulburările metabolismului sodiului îmbracă două aspecte: hiponatremia și hipernatremia.

Hiponatremia este considerată la o concentrație sub 135 mEq/l a sodiului plasmatic; este consecința unei cantități crescute de apă mai degrabă decât a unei cantități scăzute de sodiu. Hipotonicitatea plasmatică implică totdeauna hiponatremie, în timp ce hiponatremia poate fi întâlnită în condiții de izotonicitate, hipertonicitate și de hipotonicitate.

a) Hipotonicitatea izotonică (pseudohiponatremia) se poate datora unui artefact de laborator. Astfel, dacă se raportează cantitatea de sodiu la volumul plasmatic (total și nu la volumul de fază apoasă, atunci când există hiperlipidemie sau/și hiperproteinemie) valoarea concentrației sodiului plasmatic este artificial scăzută.

b) Hiponatremia hipertonică se caracterizează printr-o situație în care osmolaritatea plasmei este normală, dar concentrația Na^+ plasmatic este scăzută; în acest caz osmolaritatea plasmei este dată de alte particule osmotic active (glucoza).

c) Hiponatremia hipotonică (hiponatremia adevărată) are semnificație clinică dacă sodiul plasmatic are o valoare mai mică de 125 mEql/l, ceea ce determină o osmolaritate plasmatică mai mică decât 250 mOsm/kg corp.

Hipernatremia este considerată la valori mai mari de 155 mEq/l și implică totdeauna hipertonicitate.

Potasiul. Aparține grupei metalelor alcaline; este un element monovalent, cu greutate atomică 39, cu largă răspândire în natură. Capitalul potasic al organismului uman este de aproximativ 150 g (50 mmol/kg corp), localizat cu predominanță (90%) intracelular. Conținutul în potasiu este mai scăzut la persoanele care dețin o cantitate mai mare de țesut adipos (persoane în vârstă sau obeze), deoarece țesutul adipos este sărac în potasiu. Potasemia = 5-7 mEq/l

Necesar, aport, eliminare: dieta echilibrată furnizează potasiu între 2–4 g/zi, suficient pentru a preveni orice dezechilibru. Alimentele cele mai bogate în potasiu sunt fructele și legumele uscate, carnea, peștele afumat. Eliminarea din organism se face atât pe cale renală, cât și extrarenală (digestivă, prin sudoare). Secreția de potasiu de către epiteliul colonului este dependentă de debit și, de aceea, cantitatea eliminată prin fecale în cazul tranzitului intestinal accelerat (diaree hidroelectrolitică) este redusă. Rinichiul realizează o eliminare de potasiu în funcție de aport (în condițiile unei absorbții digestive de 70 mmol/24 h, excreția de potasiu prin urină este de 10% din cantitatea filtrată).

Roluri fiziologice: desfășurarea la parametri optimi a numeroaselor procese implică participarea potasiului în: excitabilitatea celulară; procesele de transport; eliberarea de hormoni; activarea limfocitelor; fenomenele electrice membranare; determinarea valorii presiunii osmotice; echilibrul acido-bazic; contracția musculară; procesele metabolice; schimburile ionice de la nivelul epiteliilor tubului urinifer.

K^+ este implicat în generarea și menținerea potențialului de membrană la nivelul celor mai multe celule. Valoarea potențialului de membrană este influențată de potențialul de echilibru pentru K^+ (E_K) și de selectivitatea membranei celulare pentru K^+.

Concentrația extracelulară a potasiului influențează eliberarea unor hormoni (insulină, glucocorticoizi, aldosteron) și inhibă eliberarea ouabainei.

În excitabilitatea musculară, K^+ se manifestă ca un antagonist al Ca^{2+}.

K^+ influențează valoarea presiunii osmotice și, astfel, contribuie și la determinarea volumului celular.

Tulburări ale metabolismului potasiului: deoarece concentrația de K^+ este mai mare intracelular, valorile concentrației sale plasmatice (care se determină uzual) nu reflectă real valoarea capitalului potasic total al organismului, dar ele sunt luate în considerație atunci când sunt corelate și cu alte modificări (de concentrație ale altor ioni, ECG, semne clinice). Excesul sau deficitul de potasiu al organismului sunt definite ca hiperpotasemie (hiperkaliemie) și hipopotasemie (hipokaliemie).

Hipokaliemia este considerată la valori serice ale potasiului mai mici de 3,5 mEq/l şi este asociată de cele mai multe ori şi de o scădere a potasiului intracelular.

Hiperkaliemia este o manifestare mai puţin frecventă decât hipokaliemia şi, în majoritatea cazurilor, nu semnifică o retenţie de K^+ în organism, ci, mai curând, o modificare de repartiţie a K^+ între compartimentul intra-/extracelular.

În practica medicală, semnele care traduc modificări ale valorilor potasemiei se asociază cu modificări specifice ale traseului electrocardiografic, deşi nu se poate face o corelaţie a modificării traseului cu gradul de depleţie sau încărcare potasică a organismului.

Calciul. Este un element bivalent, cu greutate moleculară 40; împreună cu stronţiul, bariul şi radiul face parte din grupa metalelor alcalinoteroase ale grupei a II-a a sistemului periodic. În organismul uman, calciul este prezent în toate compartimentele hidroionice cu predominanţă în sectorul extracelular. Din punct de vedere al disponibilităţii de mobilizare, calciul poate fi împărţit în două compartimente: un compartiment de schimb uşor (calciul plasmatic; calciul din lichidele extracelulare; calciul din ţesuturile moi; o fracţiune de calciu din oase) şi o fracţiune de calciu greu mobilizabil (din interiorul cristalelor osoase).

Necesar, aport, eliminare: necesarul este asigurat prin alimentaţie (0,6–0,8 g/zi), fiind crescut în perioada de creştere, sarcină şi alăptare. Alimentele care conţin calciu sunt: laptele, brânzeturile, ouăle, ape minerale calcice etc. Un regim fără produse lactate nu furnizează mai mult de 400–500 mg de calciu pe zi. Absorţia calciului are loc în special la nivelul duodenului, sub influenţa vitaminei D, calcitoninei şi a parathormonului. Concentraţia plasmatică a calciului (calcemia) este de 4,5–5,5 mEq/l (9–11 mg/dl).

Calciul se elimină prin urină şi fecale. Eliminarea renală priveşte numai fracţiunea difuzibilă şi reprezintă diferenţa dintre cantitatea filtrată şi cea reabsorbită (aproximativ 99% din cantitatea filtrată) la nivel tubular. Urina alcalină favorizează precipitarea sărurilor de calciu şi formarea litiazei renale.

Roluri fiziologice: în organism, calciul are rol structural şi funcţional.

– Rolul structural: împreună cu alte elemente (PO_4^{2-}, HCO_3^-, Na^+, K^+, Mg^{2+}) intră în structura scheletului şi a dinţilor (75% din sărurile minerale care intră în alcătuirea ţesutului osos sunt reprezentate de fosfatul tricalcic, prezent sub forma cristalelor de hidroxiapatită, la care sunt adsorbiţi alţi ioni).

– Rolul funcţional: calciul este un ion cu implicaţii majore în funcţionalitatea celulei şi în desfăşurarea unor procese fiziologice cum ar fi: controlul fenomenelor membranare de la nivelul muşchiului, nervului şi al altor celule, ca expresie a excitabilităţii; participarea calciului ca mesager secund (contracţie musculară, cuplarea proceselor de excitaţie – secreţie celulară); coagularea sângelui; producerea secreţiei lactate; procesele de adezivitate celulară şi de stabilizare membranară; în echilibrul acido-bazic (tampon al sarcinilor acide).

Tulburări ale metabolismului calciului: hipocalcemia creşte excitabilitatea celulară prin creşterea permeabilităţii membranei pentru sodiu şi potasiu. La nivelul ganglionilor vegetativi este exprimată printr-o descărcare mai rapidă a neuronilor sub influenţa acetilcolinei, dar şi prin posibilitatea unor descărcări spontane şi repetate.

În hipercalcemie este încetinită sau chiar oprită transmisia la nivelul ganglionilor vegetativi şi a sinapselor neuro-musculare, ca urmare, probabil, a scăderii permeabilităţii pentru sodiu şi potasiu a membranei celulare. → paralizie, depozite tisulare (calcifieri)

Magneziul. Face parte din grupa elementelor minerale majore, prezent în organismul adult în cantitate de 20–30 g; aproximativ 34% este cantonat în compartimentul celular (2,6 mEq/l), iar 1% din cantitatea totală se găseşte în sectorul extracelular (concentraţie plasmatică 0,7–1 mmol/l).

Necesar, aport, eliminare: necesarul zilnic este variabil (330 mg/zi) în funcţie de vârstă şi de starea organismului şi poate fi asigurat de o dietă care conţine alimente bogate în magneziu (cacao pudră; germeni de grâu; făină de soia; nuci; porumb; banane; pâine completă; smochine; spanac; creveţi).

Eliminările de magneziu se fac în special prin urină şi constituie un mecanism homeostatic. Rinichiul asigură un bilanţ nul de magneziu prin adaptarea excreţiei urinare la absorbţia netă digestivă. Eficienţa adaptării funcţiei renale apare evidentă în special la creşteri mari ale aportului, când eliminările urinare de magneziu cresc corespunzător, în timp ce magneziemia înregistrează numai creşteri moderate. Se pare că organismul este mai puţin protejat la cantităţile scăzute de magneziu (aport scăzut, pierderi extrarenale mari). Eliminările extrarenale sunt neglijabile cantitativ la subiecţii normali.

Roluri fiziologice: magneziul participă la mecanismele de apărare ale organismului, fiind considerat un element antistres, antianoxic, antialergic, antianafilactic, antiinflamator şi radioprotector. Stimulează fagocitoza şi producţia de anticorpi şi interferon. Activează mai mult de 300 de enzime şi este indispensabil pentru contracţia şi relaxarea musculară. Efectele sale asupra excitabilităţii neuro-musculare sunt asemănătoare cu cele ale calciului. La nivelul muşchiului cardiac magneziul se comportă însă ca un antagonist al calciului, determinând o scădere a excitabilităţii şi conductibilităţii miocardului. Sărurile de magneziu au efect bradicardizant şi sunt utilizate în corectarea tulburărilor de ritm. În plus, magneziul realizează protecţia peretelui vascular în faţa leziunilor ateromatoase. Efectul său antiischemic şi antianginos a determinat utilizarea sa, sub forma unor preparate standardizate, în tratamentul afecţiunilor coronariene. Datorită efectului său uşor antispastic pe musculatura intestinală şi la nivelul sfincterului Oddi, sulfatul de magneziu este utilizat cu efect de creştere a fluxului biliar şi de regulator al peristaltismului. Magneziului i se atribuie, de asemenea, efecte relaxante la nivelul musculaturii netede bronşice şi vasculare.

Magneziul este un factor stabilizator al proceselor celulare (influenţează permeabilitatea membranei, reglând activitatea canalelor de potasiu, cu menţinerea potasiului în celule). Magneziul intervine în sinteza şi activitatea compuşilor macroergici, precum şi în sinteza transportorilor de ioni de hidrogen şi electroni (flavin nucleotide, fosfopiridin nucleotide, coenzima A).

Magneziul este antiagregant plachetar şi intervine în metabolismul glucidic, proteic, lipidic. În metabolismul fosfo-calcic are acţiune asemănătoare cu vitamina D şi stimulează parathormonul.

Tulburări ale metabolismului magneziului: carenţa de magneziu poate apărea fie datorită unui deficit de aport, fie datorită unor pierderi excesive, putând fi întâlnită în următoarele circumstanţe: aport alimentar insuficient (consumul de alimente rafinate a redus dramatic conţinutul în magneziu al alimentelor; aport ineficient, în caz de malabsorbţie: diaree, rezecţii gastrice, hepatită şi alcoolism; alimentaţie parenterală prelungită fără suplimentare cu magneziu; necesar crescut: graviditate, alăptare, perioada de creştere) sau pierderilor excesive (poliuria diabetică, administrarea intempestivă a diureticelor).

Deficitul cronic de magneziu se manifestă prin: simptome de origine centrală (hiperemotivitate, anxietate, cefalee, astenie, insomnie); simptome periferice (parestezii, crampe musculare, crize tetaniforme); simptome locale: cutanate (fragilitate a fanerelor), cardiace (palpitaţii, dureri precordiale), pulmonare (dispnee), vasculare (sindrom Raynaud), gastro-intestinale („colon iritabil"), diskinezii biliare şi hiperexcitabilitate neuro-musculară.

Excesul de magneziu în organism poate avea drept cauză afectarea funcţiei renale, intoxicaţii profesionale sau neprofesionale. Acumularea de magneziu se caracterizează prin somnolenţă, hiporeflexie, bradicardie şi deprimarea funcţiei respiratorii, sete, senzaţie de căldură, anorexie, reducere ponderală, diminuarea tonusului muscular şi a excitabilităţii nervoase.

Clorul. Este un element monovalent; are greutatea moleculară 71. În organismul uman clorul se găseşte aproape în totalitate sub formă de anion. Cantitatea totală de clor din organism este de 2 000 mmol (30–35 mmol/kg corp).

Necesar, aport, eliminare: sursa principală de clor este NaCl, iar absorbţia este activă, la nivel intestinal. Eliminarea se realizează în principal prin rinichi, dar şi prin materii fecale şi prin transpiraţie.

Roluri fiziologice: datorită concentraţiilor relativ mari şi diferite între mediile intra- şi extracelular şi a coeficientului de permeabilitate membranară relativ mare, ionii de clor sunt importanţi, alături de sodiu şi potasiu, în ecuaţia ce determină potenţialul membranar (Goldmann–Hodgkin–Katz).

Transportul clorului prin membranele celulare este esenţial legat de mişcarea sodiului (guvernată de pompa de sodiu şi de căile disponibile pentru transportul său pasiv; canale şi transportori), precum şi de particularităţile celulei privind transportul corelat al clorului şi anionului bicarbonic. Căile de transport ale clorului prin plasmalemă sunt canale şi transportori: CLC (canale de clor), CFTR (canale de tip reglator al conductanţei transmembranare asociat cu fibroza chistică), CLCA (canale de clor activate de calciu), canale anionice dependente de liganzi (receptori GABA–A şi pentru glicină). La acestea se adaugă canalele de clor intracelulare de tip CLIC şi p64.

Tulburări ale concentraţiei de clor: variaţiile concentraţiei de clor sunt mai ales paralele cu ale natremiei, dar pot fi şi independente de natremie.

Hipocloremia reprezintă scăderea concentraţiei de clor din plasmă sub valoarea de 80 mmol/l. Cauzele hipocloremiei sunt depleţia ca urmare a pierderilor de lichide digestive (în special de suc gastric) sau administrarea de diuretice. Manifestările clinice sunt puţin evidente.

Hipercloremia reprezintă creşterea concentraţiei de clor în plasmă peste valoarea de 110 mmol/l. Se asociază cu tulburări ale echilibrului acido-bazic (în special, acidoze metabolice) şi cu tulburări ale natremiei. Cauze: aport crescut şi funcţie renală alterată; absorbţie intestinală crescută; deshidratări.

Fosforul. Este un element chimic situat în grupa a V-a a sistemului periodic al elementelor, cu greutatea atomică 31. În organismul uman, fosforul reprezintă aproximativ 1% din greutatea corporală şi este prezent în combinaţii organice sau anorganice atât în celulă, cât şi în compartimentul extracelular. În plasmă, fosforul se găseşte ca radical fosfat, sub formă: anorganică (1,7–2,6 mEq/l la adult), prezent ca amestec de fosfaţi monobazici şi dibazici, şi organică: legat de lipide (7–8 mg/dl), prezent în esteri fosforici (1 mg/dl). În celulă, fosforul este mai concentrat în comparaţie cu sectorul extracelular (poate ajunge la 100 mEq/l) găsindu-se în combinaţii organice, înglobat în acizi nucleici, proteine, ATP, creatin fosfat.

Necesar, aport, eliminare: necesarul zilnic de fosfor este cotat la o valoare de aproximativ 500–1 100 mg/zi, mai crescute la adolescenţi, la femeile însărcinate şi la cele care alăptează. Alimentaţia asigură acest necesar şi furnizează fosforul în special sub formă organică, dar, în cantităţi mici, şi sub formă anorganică (fosfaţi, carbonaţi, bicarbonaţi). Aproape toate alimentele conţin fosfor (cacao, gălbenuş de ou, peşte, nuci, legume uscate, pâine, orez, fructe proaspete) şi, de aceea, la om nu se întâlneşte o carenţă de fosfor.

Eliminările de fosfaţi se fac prin materii fecale şi urină. Eliminările prin materii fecale sunt reduse, iar în urină reprezintă aproximativ 25 mEq/l, fiind sub influenţa parathormonului.

Implicaţii fiziologice: în celule, fosforul este implicat într-o mare multitudine de procese: metabolismul hidraţilor de carbon, acizilor graşi şi aminoacizilor; reglarea canalelor ionice; reglarea proceselor de transport; reglarea activităţii unor enzime; proliferarea celulară; echilibrul acido-bazic; la toate procesele fiziologice care antrenează participarea nucleotidelor, acizilor nucleici, fosfolipidelor, compuşilor macroergici (ATP, CF). Este component al cAMP, cGMP, IP_3, cunoscuţi ca mesageri secunzi. Intervine în mecanismul de acţiune al hormonilor. Intră în structura unor compuşi lipidici (cefaline, lecitine) sau proteici (fosfoproteine). Împreună cu calciul, fosforul este elementul mineral cu pondere deosebită în formarea osului. Mineralizarea osului depinde de concentraţia de calciu şi fosfor.

Tulburări ale metabolismului fosfaţilor: scăderea concentraţiei plasmatice a fosforului (hipofosfatemie) este consecinţa unei ingestii scăzute, depleţii crescute de fosfaţi sau a unor modificări ale repartiţiei fosforului între sectorul intra-/extracelular, şi anume: transferul de fosfaţi din spaţiul extracelular în celulă (modificările de repartiţie ale fosforului între cele două compartimente pot masca o depleţie de fosfaţi sau o pot accentua). Creşterea concentraţiei plasmatice a fosforului (hiperfosfatemia) se poate datora: defectelor în eliminările renale (insuficienţă renală, hipoparatiroidie); ingestiei în exces; pierderilor celulare; demineralizării osoase. Consecinţele excesului de fosfaţi constau în formarea de cristale (prin complexare cu calciu), urmată de depunerea lor la nivelul articulaţiilor şi al pielii.

Sulful. Este un element mineral fundamental al materiei vii. În organismul uman adult se găsesc în medie 160 g de sulf înglobat în compuşi cu rol structural şi funcţional: cistina, cisteina, metionina, heparina, insulina, glutationul, keratina, tiamina, CoA, acidul taurocolic, sulfocianaţii, acidul condroitinsulfuric (din cartilaje, tendoane şi matricea osoasă), cerebrozide esterificate cu acid sulfuric (sulfolipide) concentrate în substanţa albă a sistemului nervos.

Necesar, aport, eliminare: sursa principală de sulf pentru organism o constituie metionina şi cistina, dar se consideră că o dietă care conţine aminoacizi în cantităţi suficiente poate asigura necesarul zilnic de sulf (5 g). Carnea, peştele, viscerele, ouăle, laptele, brânzeturile oferă o cantitate apreciabilă şi uşor asimilabilă de sulf. Alte alimente, deşi au un conţinut suficient de mare de sulf nu au acelaşi grad de asimilare şi utilizare a sulfului (nucile, legumele uscate, usturoiul, varza).

Eliminarea sulfului se realizează prin urină (1–2 g/zi); din această cantitate 85–90% îl reprezintă sulful anorganic rezultat din catabolismul aminoacizilor sulfuraţi, iar restul este reprezentat de esteri organici proveniţi în urma reacţiilor de detoxifiere.

Implicaţii fiziologice: apartenenţa sulfului la numeroase structuri îi arată implicarea funcţională indirectă la funcţiile vitale. Prezenţa punţilor disulfidice (–S–S) în structura proteinelor are un rol determinant pentru conformaţia proteinei. Sulful are funcţii energetice, plastice şi de detoxifiere. Sulful îşi găseşte utilizarea în tratamentul unor afecţiuni dermatologice (acnee, eczeme), manifestărilor alergice, manifestărilor reumatismale de natură inflamatorie sau degenerativă.

Oligoelementele. În organismul uman se găseşte un număr relativ mare de elemente chimice, a căror pondere este mai mică de 0,01% din greutatea corporală. Ele au fost incluse în categoria oligoelementelor (oligos = puţin): fier, fluor, siliciu, zinc, cupru, vanadiu, mangan, iod, seleniu, molibden, nichel, crom, arsen, cobalt. Dintre aceste elemente, unele se găsesc în cantitate totală mai mică de 10 mg şi pot fi denumite „ultramicroelemente". Cantităţile mici sunt însă în discordanţă cu implicaţiile majore pe care le au în organism ca şi constituent sau factor de cataliză a reacţiilor enzimatice, în transportul gazelor respiratorii, în acţiunile unor hormoni etc.

a) **Oligoelemente esenţiale.** *Cobaltul.* Este un oligoelement esenţial, cunoscut ca „reglator al sistemului neuro-vegetativ", indicat în distoniile neurovegetative cu manifestări în special la nivel vascular.

Necesar, aport, eliminare: necesarul de cobalt este de 0,0001 mg/zi, iar organismul uman dispune de o cantitate redusă (1,5 mg). Sursa de cobalt pentru organism este alimentară: carnea, ficatul de vită, ouăle şi brânza sunt considerate bogate în cobalt, în timp ce fructele, cerealele şi legumele sunt aproape lipsite de acest element.

Implicaţii fiziologice: cobaltul este constituent al vitaminei B_{12} şi prezenţa sa este necesară unui număr mare de reacţii enzimatice. Permite încorporarea Fe în molecula de protoporfirină, constituind astfel un factor de stimulare a eritropoiezei. Favorizează captarea iodului de către glanda tiroidă. Cobaltul mai este, de asemenea, implicat în absorbţia unor oligoelemente şi în dezvoltarea caracterelor sexuale. Datorită acţiunii sale vasodilatatoare şi hipotensive, cobaltul este utilizat în oligoterapia catalitică, în tulburări vasomotorii ale extremităţilor, arteriopatii obliterante şi cefalee de etiologie vasculară.

Cromul. Este considerat un oligoelement esenţial datorită implicării sale în procesele metabolice, în special în metabolismul hidraţilor de carbon.

Necesar, aport, eliminare: cantitatea totală de crom din organismul uman adult este de 6 mg (concentraţia serică variază între 0,1–2 µg/l). Determinarea nevoilor zilnice de crom este subiectul a numeroase controverse; deficitul de crom fiind descris în special la diabetici, persoane în vârstă. Nevoile zilnice sunt în medie 40 µg/zi. Alimentele bogate în crom: cereale nerafinate, sparanghel, crustacee, ciuperci, ficat de vită, nuci, piper negru şi drojdie de bere.

Implicaţii fiziologice: cromul scade cantitatea de insulină circulantă, facilitează utilizarea glucozei şi diminuează procesele de lipogeneză. Cromul nu are o activitate hipoglicemiantă „per se", ci numai în prezenţa insulinei, fiind considerat co-factor al insulinei. Cromul scade colesterolul total, dar creşte fracţiunea colesterol–LDH. Cromul este implicat în controlul senzaţiei de foame şi este considerat ca un factor important al dezvoltării fetale.

Tulburări ale metabolismului cromului: carenţa de crom produce o scădere a toleranţei la glucoză, hiperinsulinemie, creşterea colesterolemiei, a trigliceridelor şi a acizilor graşi şi poate fi întâlnită şi în timpul activităţilor fizice intense, când utilizarea glucozei este intensă şi eliminările urinare de crom sunt crescute şi, de asemenea, odată cu înaintarea în vârstă.

Cuprul. Este un constituent normal al organismului uman, prezenţa sa influenţând numeroase procese metabolice.

Necesar, aport, eliminare: organismul adult conţine 80–120 mg de cupru, cantonat în muşchi, oase, ficat, creier, sânge. În toate celulele sistemului reticulo-endotelial este depozitat sub formă de hepatocuprină. Ficatul are concentraţia cea mai mare de cupru, iar în ţesutul hepatic al fătului, concentraţia acestui element atinge o valoare de 5–10 ori mai mare comparativ cu a adultului. În sânge, cuprul este prezent atât în hematii (93–114 µg/dl masă eritrocitară), cât şi în plasmă (în medie de 90 µg/l).

Necesarul nutriţional de 1,35–1,65 mg/zi este asigurat din alimente: ficat, crustacee, ciocolată, nuci, cereale, legume şi fructe.

Implicaţii fiziologice: cuprul intră în constituţia unor enzime (superoxid dismutaza – SOD, monoaminoxidaza – MAO, catalaza, tiroxinaza, citocrom oxidaza, ascorbic acid oxidaza); participă la sinteza mielinei, melaninei; este necesar pentru formarea elastinei şi pentru desfăşurarea normală a procesului de osificare. Împreună cu zincul şi nichelul, asigură menţinerea senzaţiei gustative, iar cu molibdenul intervin în mobilizarea fierului.

Tulburări ale metabolismului cuprului: carenţa de cupru poate fi consecinţa unui aport inadecvat sau a unor eliminări excesive. Aportul inadecvat poate fi interpretat ca aport insuficient real sau ca aport insuficient circumstanţial. În cazul unei alimentaţii exclusiv parenterale şi la nou-născuţii hrăniţi numai cu lapte de vacă (care are un conţinut foarte scăzut de cupru) se poate instala carenţa de cupru.

Tulburări ale metabolismului cuprului se întâlnesc în cadrul a două afecţiuni ereditare: sindromul Menkés (afecţiune ereditară, cu transmitere recesivă legată de cromozomul X, caracterizată prin tulburări neurologice, scădere staturo-ponderală şi alterări ale firului de păr) şi boala Wilson (degenerescenţă hepato-lenticulară; este o afecţiune ereditară cu transmitere autosomală recesivă, caracterizată prin acumulare de cupru în ficat şi nucleul lenticular).

Fluorul Fluorul este un oligoelement esenţial care intră în structura cristalelor de hidroxiapatită din oase şi dinţi.

Necesar, aport, eliminare: cantitatea totală de fluor din organismul uman adult este estimată la 3 g. Necesarul nutriţional este de 0,5 mg/zi, realizat prin aport alimentar, dar şi prin adaosuri profilactice sub formă de aplicări locale sau de administrare orală (comprimate standardizate, apă sau făină fluorizată). Principalele surse alimentare cu fluor sunt apa, ceaiul, cerealele (grâu, orez), pâinea de secară, gălbenuşurile de ou, ceapa, usturoiul, varza şi carnea crude, animalele marine, spanacul şi tomatele. Fluorul se elimină prin urină, iar materiile fecale permit eliminarea fluorului neabsorbit.

Implicaţii fiziologice: fluorul contribuie la dezvoltarea scheletului, conferind soliditate osului. Fixarea fluorului la cristalele de hidroxiapatită determină protecţia ţesutului osos faţă de acţiunea osteoclastelor şi stimulează acţiunea osteoblastelor. La nivelul dinţilor, fluorul are atât o acţiune de prevenire a cariei dentare, cât şi o intervenţie în acţiunea reparatorie a cariei deja constituite în asociere cu calciul şi fosforul.

Tulburări ale metabolismului fluorului: carenţa de fluor se manifestă prin deteriorarea ţesutului osos şi a smalţului dentar. Aportul excesiv de fluor are efecte toxice a căror intensitate este dependentă de doză şi de timpul de expunere. Intoxicaţia cu fluor poate fi acută sau cronică. În intoxicaţia acută care apare de regulă accidental; se manifestă prin perturbarea generării şi transmiterii influxului nervos, cu efecte letale. Intoxicaţia cronică se manifestă prin tulburări la nivelul dinţilor (dinţi friabili, edentaţie totală) sau a scheletului (osteoscleroză, osteofluoroză anchilozantă).

Seleniul Este un oligoelement esenţial, prezent în organismul adult în cantitate de 6–13 mg (concentraţia serică variază în jurul valorilor de 6–105 μg/l), din care 1% se găseşte ca şi constituent al glutation peroxidazei.

Necesar, aport, eliminare: necesarul zilnic de seleniu variază între 0,07–0,2 mg şi este asigurat prin alimentaţie. Este prezent în alimente sub formă de compuşi organici (seleno-metionină, seleno-cistină şi seleno-cisteină). Surse alimentare bogate în seleniu pot fi considerate carnea şi peştele, iar vegetalele (cu excepţia usturoiului, cepei şi ciupercilor) sunt practic lipsite de seleniu. Pâinea fabricată din făină de cereale şi drojdia de bere sunt de asemenea o sursă importantă de seleniu. Eliminarea seleniului se face prin materii fecale şi urină sub formă de trimetil-seleniu, dar şi prin transpiraţie şi expiraţie sub formă de dimetil-seleniu.

Implicaţii fiziologice: seleniul este unul din componenţii principali ai sistemelor de apărare împotriva acţiunii nocive a radicalilor liberi, alături de mangan, cupru, zinc şi fier. El are o acţiune sinergică cu vitamina C şi vitamina E. Acţiunea antioxidantă a seleniului provine din faptul că el este constituentul fundamental al glutation peroxidazei. În afara acţiunii sale antioxidante şi, implicit, protectoare împotriva îmbătrânirii, seleniului i se mai atribuie şi alte numeroase roluri: acţiune protectoare faţă de metalele grele şi faţă de dezvoltarea unor afecţiuni, cum ar fi hipertensiunea arterială, artrita, scleroza în plăci şi procesele neoplazice cu localizare la nivelul sânului, ficatului, pielii, tractului genito-urinar şi gastro-intestinal. Are, de asemenea, acţiune hepatoprotectoare, imunomodelatoare (stimulează proliferarea limfocitelor) şi antiagregantă plachetară. Este implicat în sinteza de prostaglandine şi leucotriene şi în activarea citocromului P_{450}.

Tulburări ale metabolismului seleniului: la om, stările carenţiale se pot manifesta sub diverse forme. În afară de maladia Keshan (insuficienţă cardiacă cu hipertrofie miocardică), se mai descriu afecţiuni ischemice cardiace, distrofie a muşchilor scheletici asociată cu fragilitatea pielii şi fanerelor şi boala Kashin–Bek (afecţiune osteo-articulară manifestată printr-o necroză selectivă a cartilajelor de creştere).

Siliciul Este un oligoelement esenţial, prezent în organismul uman adult în cantitate totală de 3,5 g (concentraţie serică 0,5 μg/l).

Necesar, aport, eliminare: necesarul zilnic este de aproximativ 10–20 mg/zi, acoperit de cantitatea prezentă în apă, în coaja fructelor şi legumelor verzi. Alimentaţia care include pâine albă, zaharuri rafinate, precum şi fructe şi legume fără coajă este considerată săracă în siliciu.

Implicaţii fiziologice: siliciul este necesar sintezei de colagen şi de glucozaminoglicani din cartilajele articulare şi asigură elasticitatea, rezistenţa şi permeabilitatea fibrelor elastice, mai ales la nivel vascular. În afară de implicarea în stabilitatea ţesutului conjunctiv de susţinere şi a scheletului, prezenţa acestui element este legată de numeroase efecte protective.

Tulburări ale metabolismului siliciului: modificări ale conţinutului în siliciu prin exces (inhalarea prafului de silice) sau prin carenţă (alimentaţie săracă în siliciu) determină o patologie complexă. La fel de important ca homeostazia siliciului este raportul acestui element cu alte minerale, în special cu calciul. Modificarea echilibrului siliciu – calciu este prezent în afecţiuni reumatismale şi contribuie la procesul de îmbătrânire.

Iodul Este un oligoelement esenţial, a cărui prezenţă este indispensabilă pentru formarea hormonilor tiroidieni.

Necesar, aport, eliminare: în organismul uman se găsesc 10–20 mg de iod. Sursa de iod pentru organism este alimentară. Necesarul zilnic este în medie de 0,1–0,2 mg şi este acoperit printr-o dietă care conţine fie alimente bogate în iod (lapte, ouă, alimente de origine marină, sare de mare), fie adaosuri profilactice (făină sau sare îmbogăţită cu iod). Unele vegetale (varză, rutabagu – o specie de varză cu rădăcină, tubercul şi maniocul) conţin o substanţă care inhibă formarea hormonilor tiroidieni şi cresc astfel efectele unei eventuale carenţe de iod.

Iodul se elimină prin urină şi materii fecale.

Implicaţii fiziologice: iodul intervine în sinteza hormonilor tiroidieni.

Tulburări ale metabolismului iodului: carenţa de iod provoacă alterarea funcţiei tiroidiene, manifestată în special prin tulburări în dezvoltarea fizică şi mentală. Semnele carenţei de iod apar numai dacă aportul zilnic este mai mic decât 30–40 μg un timp îndelungat.

Litiul Este un oligoelement esenţial. Litiul este folosit în tratamentul multor afecţiuni psihiatrice (psihoza maniaco-depresivă, sindroame anxio-depresive reacţionale), în dificultăţi de adaptare (de exemplu la copii hiperemotivi şi cu instabilitate psihică) şi în tulburări de afectivitate şi comportament de diferite cauze.

Manganul Este un metal cu răspândire largă în natură în special sub formă de oxizi.

Necesar, aport, eliminare: organismul uman adult conţine între 12–20 mg de mangan (concentraţie serică sub 1 μg/l). Manganul este prezent în numeroase alimente (cereale integrale, legume, gălbenuş de ou, nuci) şi în special în ceai. Dieta echilibrată asigură în general un aport adecvat de mangan şi de aceea stările carenţiale la om sunt foarte rare. Necesarul zilnic variază între 2,5–5 mg.

Implicaţii fiziologice: manganul are acţiune detoxifiantă, limitează acumularea grăsimilor, are acţiune hipoglicemiantă şi este esenţial pentru troficitatea cartilajelor şi ţesutului osos. De asemenea, este cofactor pentru numeroase enzime: piruvat carboxilaza, SOD, arginaza, fosfataza alcalină, glicozil transferaza şi adenilat ciclaza. Manganul este un oligoelement reglator indicat în special în manifestările de tip alergic.

Tulburări ale metabolismului manganului: caracteristică pentru carenţa de mangan este maladia articulară Msélémi, care se manifestă prin displazia epifizelor şi tulburări ale procesului de mineralizare a oaselor. Aportul alimentar excesiv de mangan produce tulburări în absorbţia fierului.

Molibdenul Este un oligoelement esenţial care se găseşte în cantitate redusă în organism (10 mg).

Necesar, aport, eliminare: concentraţia serică a molibdenului este extrem de mică (0,5 μg/l). O raţie alimentară bazată pe alimente rafinate este săracă în molibden, iar un aport excesiv de sulf reduce cantitatea de molibden din organism. Alimentaţia parenterală prelungită reduce aportul de molibden, ceea ce are drept consecinţă o intoleranţă la aminoacizii sulfuraţi.

Implicaţii fiziologice: molibdenul intră în constituţia unor enzime, în special hepatice: xantin oxidaza, aldehid oxidaza, sulfit oxidaza şi nitrat reductaza. Prezenţa molibdenului este esenţială pentru transformarea bazelor purinice în acid uric. Favorizează absorbţia intestinală a fierului, căruia îi facilitează transformarea în forma feroasă. Molibdenul inhibă metabolismul cuprului şi siliciului şi favorizează retenţia de fluor în organism. Prezenţa sa în apa potabilă, împreună cu fluorul şi stronţiul este importantă pentru prevenirea cariei dentare.

Nichelul Se găseşte în organismul uman adult în cantităţi mici.

Necesar, aport, eliminare: cantitatea totală de nichel este de 10 mg, iar concentrația serică de 5 μg/l. Necesarul zilnic (0,035 mg) este asigurat de alimente bogate în nichel: morcovi, varză, fasole, roșii, spanac, ceapă și struguri.

Implicații fiziologice: nichelul potențează activitatea insulinei. În asociere cu cobaltul și cuprul favorizează absorbția intestinală a fierului și formarea hemului. Nichelul este necesar în metabolismul metioninei iar între acest element și vitamina B_{12} are loc o interrelație, în sensul că nichelul este necesar pentru metabolismul vitaminei B_{12}, dar, în același timp, vitamina B_{12} este necesară pentru ca nichelul să-și exercite acțiunile. Nichelul are un posibil efect hipotensor, prin faptul că este un antagonist al efectelor adrenalinei.

Tulburări ale metabolismului nichelului: deficitul de nichel poate produce blocarea proceselor de gluconeogeneză și de absorbție a fierului.

Staniul. *Necesar, aport, eliminare:* concentrația serică a staniului este de 30–100 μg/l. Cantitatea totală de staniu în organism este foarte mică.

Implicații fiziologice ale staniului: staniul este implicat în mecanismele de apărare; facilitează absorbția și utilizarea tisulară a vitaminei B_{12} și intervine în reacțiile oxido-reducătoare, catalizând transferul de electroni. Contribuie la stabilizarea structurii terțiare a acizilor nucleici și a proteinelor și potențează efectele fluorului în prevenirea cariei dentare (fluorura de staniu este mai eficientă în aplicații locale față de alte fluoruri).

Tulburări ale metabolismului staniului: carența de staniu, descrisă experimental la șobolani, produce alopecie și întârzieri de creștere, efectele fiind reversibile prin administrare de staniu sau de vitamina B_{12}.

Vanadiul. *Necesar, aport, eliminare:* cantitatea totală de vanadiu din organismul adult este de 10–20 mg. Necesarul de vanadiu este de 1–2 mg/zi și este procurat dintr-o dietă echilibrată. Din cantitatea totală de vanadiu ingerată din alimente, cea mai mare parte (90%) este eliminată prin urină. Concentrația serică este de 0,02–1 g/l.

Implicații fiziologice: în organism, vanadiul intervine cu rol modulator sau catalitic într-un număr relativ mare de procese. Astfel, vanadiul inhibă sinteza de colesterol, are efecte reglatoare asupra pompei de sodiu și calciu și intervine în modularea activității musculare, renale și cerebrale. Fiind prezent la nivelul situsului activ al flavin dehidrogenazei, vanadiul catalizează reacțiile de oxidare. Vanadiului i se atribuie și o acțiune hipoglicemiantă.

Tulburări ale metabolismului vanadiului: carența de vanadiu este puțin probabilă la om. Se descrie, totuși, o incidență crescută a aterosclerozei în regiunile în care solul conține puțin vanadiu. Concentrații crescute de vanadiu se întâlnesc în psihoza maniaco-depresivă și în intoxicații, cel mai adesea de natură profesională; vanadiul este folosit în siderurgie și în industria cernelurilor, coloranților și pesticidelor.

Zincul. Organismul uman adult conține o cantitate de aproximativ 1–3 g, ceea ce îl poate încadra în grupa oligoelementelor esențiale „abundente".

Necesar, aport, eliminare: necesarul zilnic de zinc (7,5–20 mg) este asigurat printr-o dietă care conține alimente bogate în zinc: ficat, carne, gălbenușul de ou, cereale, legume proaspete. În mod special, produsele marine conțin o mare cantitate de zinc. Eliminările de zinc din organism se fac, în proporții diferite, prin materii fecale, urină și sudoare. Prin materii fecale se elimină zilnic aproximativ 10 mg de zinc, care cuprinde zincul ingerat, fracțiunea din secrețiile digestive (în special biliare), dar și o cotă de zinc care se secretă la nivelul intestinului, independent de secreția biliară. Eliminarea zincului prin urină este relativ constantă (în condiții normale 0,5 mg/24 ore), nefiind influențată de creșterea aportului. Cantitatea de zinc eliminată prin sudoare este foarte redusă, dar poate crește în condițiile unor transpirații abundente.

Implicații fiziologice: zincul este implicat în procesele de creștere, în funcția respiratorie, de reproducere, în sinteza acizilor nucleici. Este constituent sau cofactor a unui mare număr de enzime, intervenind în toate metabolismele. De asemenea, este implicat în reproducere și osteogeneză. Influențează secreția de hormoni gonadotropi. Zincul poate fi considerat un „oligoelement al integrității cutanate", participând la sinteza colagenului (cele mai vechi indicații terapeutice ale zincului priveau tratamentul plăgilor și al arsurilor). Zincul stimulează activitatea fibroblaștilor, ceea ce îi justifică utilizarea și în tratamentul vergeturilor.

Prezența zincului este necesară funcției normale a pancreasului endocrin, deoarece, în afară de faptul că intră în structura insulinei, stocarea hormonului presupune formarea unor complexe cu zinc. Zincul are și rol antioxidant, dovedit prin constatarea că reducerea conținutului în zinc a membranelor determină o creștere a riscului oxidativ. Zincul are acțiune complementară și sinergică cu vitaminele A, B_6 și cu manganul și, recent, s-a constatat implicarea sa în apoptoză.

Tulburări ale metabolismului zincului: deficitul de zinc se însoțește de atrofia timusului și a țesuturilor limfoide, scăderea numărului limfocitelor T și reducerea ratei de formare a imunoglobulinelor. Modelul de referință pentru carența de zinc îl reprezintă acrodermita enterohepatică, o afecțiune genetică rară, caracterizată prin leziuni cutanate și mucoase, tulburări de tranzit intestinal (diaree), incidență crescută a infecțiilor, atrofie a timusului, reducerea ratei de proliferare a limfocitelor, a chimiotaxiei și fagocitozei. La copil, deficitul organismului în zinc se manifestă prin întârzieri în creștere, hipogonadism și predispoziție crescută la infecții, iar la femeile gravide crește riscul de avort și de apariție a malformațiilor fetale.

Intoxicația cu zinc datorită acumulării sale în organism are o simptomatologie în special digestivă (tulburări ale secreției salivare, vomă, dureri gastrice, modificarea senzației gustative, caracterizată prin perceperea inițială a gustului dulceag, urmată de senzația de gust amar).

Fierul. Cantitatea totală de fier din organismul uman adult este de 4–5 g (la bărbați 50 mg/kg corp, iar la femei 35 mg/kg corp). Concentrația de fier din plasmă (sideremia) este 50–150 μg /dl.

Necesar, aport, eliminare: necesarul zilnic de fier la organismul uman este variabil, în funcție de vârstă, sex și de pierderile temporare sau permanente (la bărbat: 10 mg/zi, la femeia în perioada fertilă: 20 mg/zi, în sarcină: 30–40 mg/zi, la copil: 4–10 mg/zi, cu un necesar mai crescut în perioada pubertară, mai ales la fetițe: 10–20 mg/zi).

La adult, necesarul de fier este preluat prin alimentație. Alimente bogate în fier sunt carnea (conține fier hemic), ouăle, legumele verzi (conțin fier non-hemic). Eliminarea fierului se realizează prin materii fecale (cantitatea de fier eliminată prin fecale este de 100 μg și este condiționată de numărul de enterocite descuamate); prin bilă se elimină o cantitate de până la 250 μg de fier provenit din degradarea moleculelor de hemoglobină la nivelul ficatului și prin piele (transpirație, descuamare epitelială, unghii, păr). De asemenea, se pierde fier în cursul menstruației și gravidității. Pierderile de fier prin menstruație sunt în jur de 1,4–2,3 mg. În timpul gravidității, femeia pierde 500–600 mg de fier. La naștere se mai pierd 500 ml de sânge, care antrenează o altă pierdere de fier.

Implicații fiziologice:

– Utilizarea în cursul eritropoiezei. Procesul parcurge mai multe etape: separarea fierului de transferina plasmatică; pătrunderea fierului în stroma reticulocitelor și fixarea în acest loc a unei proteine neglobinice; eliberarea fierului din această legătură și trecerea lui în citoplasmă precum și încorporarea fierului în protoporfirină, în vederea formării hemului.

– Utilizarea în alte țesuturi. Fierul mai este utilizat pentru sinteza proteinelor și enzimelor ferice, ca mioglobina, citocromii, catalaza și peroxidaza. Placenta, intestinul și mușchiul scheletic sunt țesuturi în care utilizarea fierului este maximă.

Tulburări ale metabolismului fierului: hiposideremia determină apariția anemiei feriprive. Această afecțiune se instalează mai ales la femeile însărcinate și la fetițe, odată cu declanșarea menstruației.

b) **Oligoelemente neesențiale.** În organismul uman există un număr de elemente chimice, în cantități foarte reduse și care, deși nu sunt incluse în grupa oligoelementelor esențiale, au totuși un rol important, mai ales în oligoterapia catalitică.

Aluminiul. În organismul uman cantitatea de aluminiu este foarte redusă (concentrația serică medie este sub 10 μg/l). Aluminiul este considerat ca un element care favorizează dezvoltarea normală, fiind implicat în procesele de recuperare a facultăților cognitive (la copil) și în procesul de adaptare la stres de la adult. Manifestările carenței de aluminiu au fost descrise numai experimental (la porumbel) de către Randoin, sub forma unor tulburări similare cu cele provocate de lipsa vitaminei B_1.

Unii compuși cu aluminiu sunt folosiți pentru proprietățile lor astringente și antiacide. Împreună cu alte oligoelemente, aluminiul are indicații la copii hiporeactivi, cu dezvoltare insuficientă sau întârziată a funcțiilor cognitive (Cu – Au – Ag); în asociere cu Mg sau cu Mn este utilizat în stări de hiperreactivitate (agitație,

adormire cu dificultate), dificultate de concentrare şi de memorizare prin surmenaj intelectual şi în insomnii consecutive stărilor de stres.

Argintul. Este un oligoelement prezent în cantităţi foarte mici în organismul uman (mai puţin de 1 mg/l), datorită ingerării zilnice de pe vase argintate (tacâmuri) utilizate în bucătării, prin inhalare de pulberi sau prin contact cutanat la cei care îl manipulează (bijutieri, muncitori din sectorul extractiv, fotografi).

În cantităţi mici inhibă creşterea bacteriilor şi a mucegaiurilor. Are proprietăţi bactericide ale apei puse în contact cu acest metal. A fost pus în evidenţă în unele alge şi în drojdia de bere. Toxicitatea compuşilor care conţin argint îmbracă aspect de boală profesională (arginism) şi mai rar de intoxicaţie medicamentoasă.

Bismutul. Este un oligoelement cu acţiune antiinflamatorie şi antiinfecţioasă. Sărurile de bismut au fost utilizate în afecţiuni digestive şi cutanate, iar unii derivaţi de bismut au fost folosiţi în tratamentul sifilisului până când au fost înlocuiţi cu tratamentul cu antibiotice.

Aurul. Este un oligoelement prezent în organismul uman în cantitate redusă (concentraţia sa serică este de 80 mg/l). Utilizarea aurului în tratamentul tuberculozei a fost abandonată, dar sărurile sale sunt utilizate în tratamentul afecţiunilor reumatismale şi pentru creşterea potenţialului de apărare în cursul unor infecţii.

1.2. COMBINAŢIILE ORGANICE ŞI ANORGANICE DIN MATERIA VIE

Elementele chimice mai sus enumerate se combină complex, formând substanţele organice şi anorganice caracteristice materiei vii. Organismul uman adult este format din apă (60%), proteine (15%), lipide (14%), glucide (15%) şi săruri minerale (5%). Proporţia acestor substanţe diferă în funcţie de caracteristicile morfo-funcţionale ale zonei luate în consideraţie (tabelul 1.III).

TABELUL 1.III

Compoziţia chimică procentuală în diferite organe şi ţesuturi

Substanţa chimică	*Ţesut, organ (%)*					
	Sânge	*Ficat*	*Muşchi striat*	*Creier*	*Piele*	*Os*
Apă	79	60–80	72–78	78–85	66–70	20–25
Proteine	19	15	18–20	8	25	30
Glucide	0,1	1–15	0,6	0,1	0,01	0.01
Lipide	1	3–20	3	12–15	7	0,01
Săruri minerale	0,9	0,01	1	1	0,6	45

1.2.1. SUBSTANŢELE ORGANICE

Proteinele. Reprezentând din punct de vedere biologic principalii constituenţi ai materiei vii, proteinele sunt formate din aminoacizi cuplaţi în structuri ce pot ajunge la grade neobişnuite de complexitate.

Structura proteinelor se caracterizează printr-o riguroasă *specificitate*. Aceasta rezultă din secvenţa aminoacidică şi configuraţia spaţială a moleculei.

Clasificare. În afara clasificării chimice uzuale (tabelul 1.IV), din punct de vedere funcţional proteinele se grupează în două categorii: proteine structurale şi funcţionale.

TABELUL 1.IV

Clasificarea substanţelor de natură protidică

I. Aminoacizi: – esenţiali
– neesenţiali

II. Peptide:
- A. Oligopeptide:
  - dipeptide (carnozina, anserina)
  - tripeptide (glutation)
- B. Polipeptide:
  - hormoni (ADH, ACTH, STH, insulina etc.)
  - peptide biologic active (angiotensina, plasmakinine)

III. Protide:
- A. Holoproteine (proteine):
  - protamine
  - histone
  - albumine
  - globuline
- B. Heteroproteine (proteide):
  - scleroproteine (keratina, elastina, gelatina)
  - fosfoproteine (caseina)
  - glicoproteine (eritropoietina)
  - lipoproteine
  - cromoproteine (hemoglobina, mioglobina etc.)
  - nucleoproteine

Proteinele structurale, în majoritatea lor fibrilare, formează structurile celulare de rezistenţă, tensive şi elastice.

Proteinele funcţionale sintetizate în celule pot avea o prezenţă temporară la acest nivel, fiind eliminate în mediul extracelular, unde circulă exercitându-şi funcţia la nivelul structu-rilor ţintă (hormoni). Proteinele funcţionale permanente rămân în celula de origine, unde îndeplinesc numeroase roluri. Din această categorie fac parte, de exemplu, proteinele-enzime cu rol biocatalitic sau nucleoproteinele din constituţia genomului, ce controlează sintezele şi funcţiile celulare, precum şi transmiterea caracterelor ereditare. În general, proteinele funcţionale sunt de tip globular.

Caracteristici fizico-chimice. Într-o succintă enumerare, proprietăţile mai importante ale moleculelor proteice sunt următoarele:

– *greutatea moleculară mare*, atingând valori de ordinul a 10^5 unităţi Svedberg, le împiedică să traverseze pasiv membranele celulare şi joacă un rol deosebit în schimburile hidroelectrolitice dintre diversele compartimente ale organismului;

– *caracterul amfoter*, datorat prezenţei simultane a grupărilor aminice şi carboxilice, le face să se comporte ca acizi în medii alcaline şi ca baze în medii acide. Acest fapt explică participarea proteinelor ca sisteme tampon în echilibrul acido-bazic. Echilibrul dintre cele două stări se realizează la un pH al mediului caracteristic fiecărei proteine, cunoscut sub denumirea de *punct izoelectric*. La acest pH, majoritatea proprietăţilor (solubilitate, conductibilitate electronică, vâscozitate, presiune osmotică, reactivitate chimică etc.) atinge valori minime. Existenţa grupărilor polare (cu sarcini electrice) determină şi proprietatea *migrării în câmp electric* a proteinelor, utilizată în metode de separare, cum ar fi electroforeza;

– *solubilitatea* diferă în funcţie de tipul de proteină şi de solvent. Albuminele sunt hidrosolubile, având rol în transportul altor substanţe şi menţinerea presiunii osmotice, în timp ce globulinele sunt solubile doar în soluţii alcaline. Proteinele fibrilare sunt insolubile;

– *capacitatea de hidratare* se datorează interacţiunii grupărilor polare cu dipolii apei din mediu. Hidrofilia, alături de greutatea moleculară mare şi de solubilitate, determină *presiunea coloidosmotică* a compartimentului lichidian în care se află proteine. Această presiune reprezintă un factor important în direcţionarea fluxurilor de apă dintre diverse compartimente ale mediului intern. Greutatea moleculară mare a proteinelor determină şi *vâscozitatea* soluţiei în care se găsesc, condiţionând hidro- şi mai ales hemodinamica circulatorie;

– *activitatea optică*, capacitatea de a devia planul luminii polarizate, se datorează prezenței carbonului asimetric din molecula proteică. Aminoacizii naturali (cu excepția glicocolului) sunt optic activi și levogiri.

Sinteza proteinelor. Are loc la nivelul unor organite celulare specializate – ribozomii. Reacția chimică cheie a acestui proces este formarea legăturii peptidice (fig. 1.1).

$$R_1-\underset{}{\overset{NH_2}{\overset{|}{C}H}}-COOH+R_2-\overset{NH_2}{\overset{|}{C}H}-COOH \rightarrow R_1-\overset{NH_2}{\overset{|}{C}H}-\underbrace{\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH}_{\text{LEGĂTURĂ PEPTIDICĂ}}-\overset{R_2}{\overset{|}{C}H}-COOH+H_2O$$

Fig. 1.1. Formarea legăturii peptidice.

În afara aminoacizilor, la sinteză mai participă ARN ribozomal (ARNr), ARN mesager (ARNm) format la nivelul nucleului și ARN de transfer (ARNt) citoplasmatic, precum și factori de suport, cum ar fi enzime de activare a aminoacizilor (aminoacil ARNt-sintetaza), factori de inițiere, transfer, terminare etc.

Informația necesară sintezei unei anumite proteine este stocată la nivelul genei structurale specifice, sub forma codificată a secvenței bazelor purinice și pirimidinice din structura moleculei de ADN. Fiecărui aminoacid îi corespunde o grupare caracteristică de 3 baze (codon), numărul total al combinațiilor posibile fiind de 64. Prin procesul de transcripție, codul este transferat moleculei de ARNm care, sintetizată în nucleu, este ulterior trecută în citoplasmă, acționând la nivelul ribozomilor. În cursul acestui proces, fiecare secvență din ADN este transformată într-o secvență corespunzătoare pe ARNm, corespondența bazelor azotate fiind următoarea:

ADN	*ARNm*
Guanină (G)	Citozină (C)
Citozină (C)	Guanină (G)
Adenină (A)	Uracil (U)
Timină (T)	Adenină (A)

În același timp, la nivelul citoplasmei are loc activarea aminoacidului în prezența ATP sub acțiunea aminoacil sintetazei specifice, rezultând un complex aminoacil AMP-sintetază. În prezența ARNt specific, sintetaza este eliberată și se formează complexul ARNt-aminoacid activat. ARNt este sintetizat tot prin transcripție la nivelul ADN purtător de informație (fig. 1.2).

Aminoacizii activați și cuplați cu ARNt sunt transportați la nivelul ribozomilor, unde are loc sinteza proteinelor ce se desfășoară, după Palade și Farquhar (1981), în 3 faze succesive: de inițiere, de elongare și terminală.

În *faza de inițiere*, sinteza este declanșată sub influența unor factori de inițiere și mai ales de ARNm, care conține o secvență (codon) de inițiere (AUG) ce se fixează pe subunitatea 40 S a ribozomului (poliribozomului). Pe codonul de inițiere se fixează ARNt de inițiere, care conține anticodonul de inițiere (secvența complementară) și transportă metionină. ARNt de inițiere este adus la nivelul unui situs (P-peptidil) din subunitatea 60 S.

Fig. 1.2. Mecanismul general de sinteză a proteinelor (modificat după Sodemann, 1974).

În *faza de elongare*, pe codonul ce urmează celui de inițiere se fixează ARNt corespunzător, ce aduce primul aminoacid din secvența proteică, poziționându-se în dreptul unui al doilea situs (A) din subunitatea 60 S. Când 2 molecule de ARNt sunt fixate pe ribozom, intră în acțiune o transpeptidază ribozomală, care transferă reziduul formilmetioninic de pe ARNt din situsul P, pe ARNt din situsul A, unde se formează un dipeptidil-ARNt. Urmează un fenomen complex, numit translocare, în cursul căruia dipeptidil-ARNt și ribozomul se deplasează în direcții opuse pe distanța de un codon. Prin această mișcare, dipeptidil-ARNt ajunge în situsul P, iar în situsul A rămas liber se fixează ARNt încărcat cu al doilea aminoacid din secvență. Prin repetarea procesului se adaugă noi aminoacizi în concordanță cu codul transmis. Procesul se realizează cu participarea unor factori de elongație și a energiei furnizate de ATP și GTP.

Faza terminală este declanșată de codonul terminal al ARNm (UGA sau UAA) ajuns în dreptul situsului A. Pe acest codon nu se fixează ARNt, ci proteinele de terminare. În acest moment, transpeptidaza desface legătura dintre lanțul peptidic format și ultimul ARNt. Peptidul trece în citoplasmă, unde, în subunitățile ribozomale, se disociază. În majoritate, procesul descris se realizează la nivelul unor ansambluri ribozomale (poliribozomi).

Reglarea sintezei proteinelor. Se realizează prin două procese de sens contrar, descrise de biochimiști sub denumirile generale de *blocaj prin produs final și activare (inducție) prin substrat*. Procesele sunt reprezentate în schema alăturată (fig. 1.3).

Fig. 1.3. Autoreglarea intracelulară a sintezei de proteine (reprezentare schematică).

La nivelul organismului întreg, sinteza proteică este controlată de un ansamblu de factori neuro-umorali. Din acest punct de vedere, se descrie intervenția hormonilor anabolizanți activatori (somatotrop, insulină, androgeni etc.) și catabolizanți (ACTH, cortizon, tiroxină etc).

Căile metabolice urmate de proteinele introduse în organism sunt multiple, cataboliții rezultați fiind eliminați în mediul extern (fig. 1.4).

Glucidele. Alături de funcția energogenă esențială pe care o îndeplinesc, glucidele au și roluri structurale (de exemplu, în țesutul cartilaginos) sau funcționale (ribozele acizilor nucleici etc.). Sunt substanțe ternare, care prezintă grade diferite de complexitate reflectate în clasificarea alăturată (tabelul 1.V).

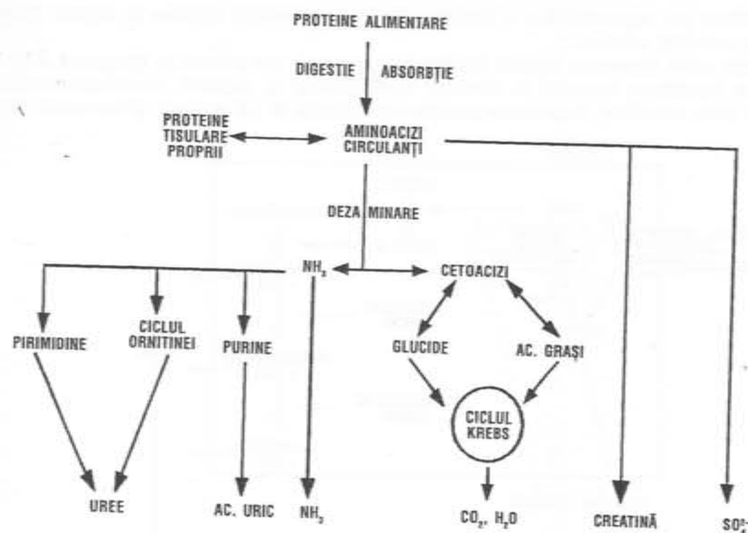


Fig. 1.4. Reprezentare schematică a metabolismului proteinelor și aminoacizilor (după Toporek, 1968).

TABELUL 1.V

Clasificarea substanțelor de natură glucidică

I. Oze:		
	A. Trioze:	– aldehida glicerică
		– dihidroxiacetonă
	B. Pentoze:	– riboză
		– dezoxiriboză
	C. Hexoze:	– glucoză
		– galactoză
		– fructoză
	D. Derivați:	– ozamine
		– acizi uronici
II. Ozide		
	A. Holozide:	– oligozide: dizaharide (maltoză, lactoză, zaharoză)
		– poliozide: amidon, celuloză, glicogen
	B. Heterozide:	– poliuronide
		– polihexozamine
		– acid hialuronic (mucoitinic)
		– acid mucoitinsulfuric
		– acid condroitinsulfuric

Principalul compus glucidic folosit de organism este glucoza. Utilizările glucozei în organism sunt multiple (fig. 1.5). O parte din glucoza neutilizată în alte căi metabolice este convertită în glicogen, stocat

mai ales în ficat și mușchi. Majoritatea glucozei este oxidată în vederea obținerii energiei necesare funcțiilor vitale.

Acest proces se desfășoară în două etape succesive: *etapa anaerobă* (Embden-Mayerhof), în care se formează acid piruvic sau lactic, și *etapa aerobă* (ciclul Krebs al acizilor tricarboxilici), în care se ajunge la transformarea finală în CO_2 și H_2O, cu eliberarea unor mari cantități de energie stocată în ATP. Glucoza poate fi convertită în alți metaboliți (acizi grași și glicerol, aminoacizi și alte hidrocarbonate – pentoze, galactoză). Glicemia, concentrația glucozei circulante, este menținută în limite normale (0,8–1,2 g/l) prin intervenția unor mecanisme homeostazice de control neuro-hormonal, care asigură echilibrul dintre utilizarea glucozei circulante și eliberarea sa din depozite (fig. 1.6).

Lipidele. Îndeplinind importante roluri structurale și funcționale, lipidele se găsesc în organism sub forma unor combinații chimice simple sau complexe (tabelul 1.VI).

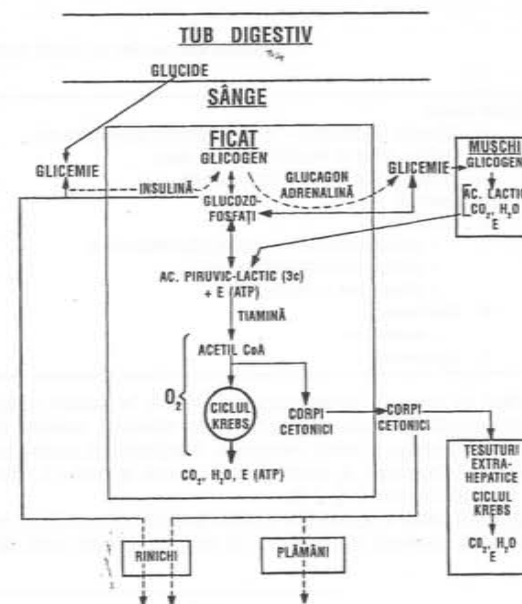


Fig. 1.5. Distribuția și metabolismul glucozei în organism.

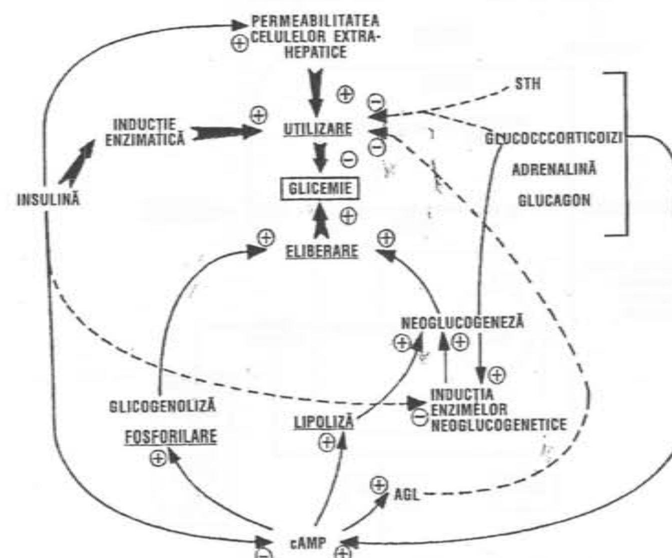


Fig. 1.6. Câteva dintre mecanismele hormonale ale reglării glicemiei.

TABELUL I.VI

Clasificarea substanţelor de natură lipidică

I. Lipide simple:
- A. Gliceride (trigliceride) – esteri de glicerol: tripalmitina etc.
- B. Ceride – esteri ai alcoolului miricic: ceara
- C. Steride – esteri ai sterolilor: colesterol

II. Lipide complexe:
- A. Fosfatide:
  - gliceroIfosfatide – lecitine (fosfatidilcolina)
  - cefaline (fosfatidiletanolamina)
  - sfingolipide – sfingomielina
- B. Glicolipide:
  - cerebrozide
- C. Lipoproteine

Intrând în structura biomembranelor, lipidele le conferă o serie de caracteristici ce contribuie la menţinerea integrităţii celulare (permeabilitate selectivă, tensiune superficială, rigiditate etc.). Lipidele îndeplinesc în organism şi roluri energetice, funcţionale şi metabolice. Intrând în ciclul Krebs prin placa turnantă a acetil coenzimei A, acizii graşi eliberează în medie 9,1 kcal/g, producând, totodată, importante cantităţi de corpi cetonici (fig. 1.7).

Originea lipidică a hormonilor sterolici (corticosuprarenalieni, sexuali), precum şi a prostaglandinelor (hormonii locali, derivaţii eicosanoidici de acid arahidonic), rolul de mesager secund intracelular atribuit

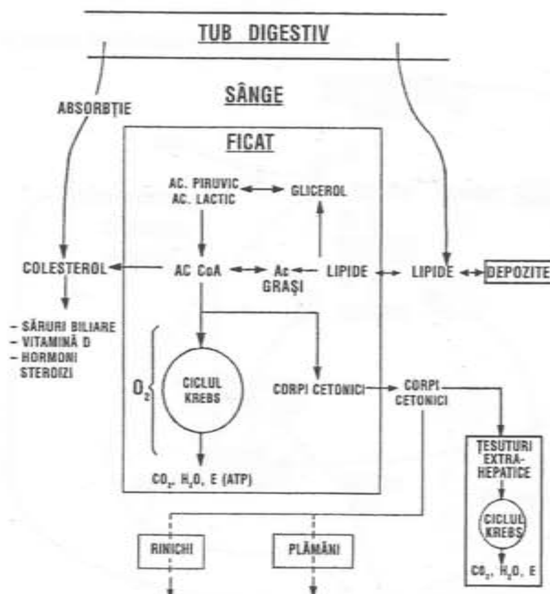


Fig. 1.7. Circuitul metabolic al lipidelor în organism.

fosfatidilinozitolului ş.a. reprezintă doar o ilustrare parţială a intervenţiei lipidelor în reglarea funcţională a numeroaselor activităţi celulare.

În organism există importante depozite lipidice. La acest nivel, prin procese de lipogeneză şi lipoliză se produc continuu depozitarea excesului de substanţe energogenetice şi, respectiv, mobilizarea acizilor graşi necesari în alte zone. Echilibrul dintre aceste procese este controlat pe căi nervoase şi hormonale (fig. 1.8).

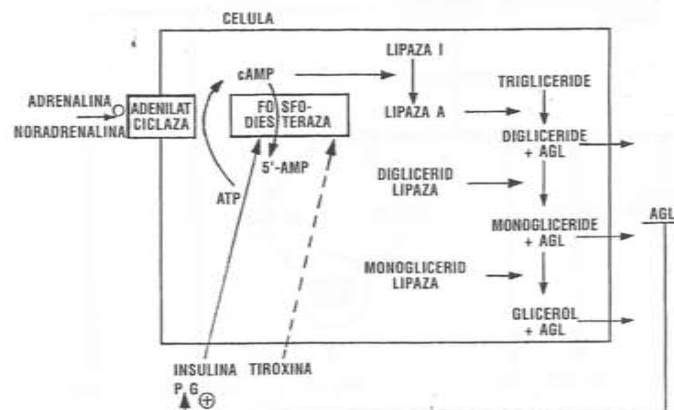


Fig. 1.8. Reglarea hormonală a lipolizei. Mărind concentraţia de cAMP direct (prin activarea adenilat ciclazei) sau indirect (prin blocarea fosfodiesterazei), adrenalina, noradrenalina şi hormonii tiroidieni activează lipoliza şi măresc concentraţia acizilor graşi liberi circulanţi (AGL). Insulina şi unele prostaglandine (PG) scad concentraţia de cAMP, reducând lipoliza.

1.2.2. SUBSTANŢELE ANORGANICE

Apa. Atât din punct de vedere cantitativ, cât şi datorită funcţiilor pe care le îndeplineşte, apa reprezintă o componentă principală a materiei vii. La organismele pluricelulare, apa realizează majoritatea mediului intern ce asigură protecţia şi homeostazia. Cum datele privind compartimentarea şi circuitul apei în organism vor fi discutate în alte capitole, ne vom limita în cele de faţă doar la o descriere succintă a acelor proprietăţi fizico-chimice ale apei ce explică importanţa sa în economia sistemelor vii.

Structura moleculară: datorită dispunerii oxigenului şi hidrogenului în triunghi isoscel, molecula de apă se comportă ca un dipol electric. Din acest motiv, moleculele de apă interacţionează uşor cu diferite substanţe hidrofile, formând un strat apos ce le determină atât solvirea, cât mai ales configuraţia spaţială (de exemplu, la proteine). Natura polară a moleculelor de apă favorizează formarea şi desfacerea rapidă a legăturilor de hidrogen slabe, determinând, în funcţie de temperatură, aranjamente spaţiale diferite. La temperaturi joase, moleculele de apă se asociază formând trihidroli (gheaţă), apa lichidă este formată din dihidroli, iar forma gazoasă (vapori), din monohidroli.

Moleculele de apă disociază simetric şi cu uşurinţă în protoni şi ioni hidroxil, care îi asigură caracterul neutru. Alături de configuraţia moleculară de dipol, neutralitatea apei, precum şi densitatea sa relativ redusă o fac să reprezinte un mediu extrem de favorabil desfăşurării reacţiilor biochimice din organism. Ea participă la formarea legăturilor de hidrogen, la desfăşurarea reacţiilor enzimatice de hidroliză.

Tensiunea superficială a apei, fiind relativ mare, reprezintă un factor important atât biochimic (favorizează, de exemplu, fixarea substratului pe suprafaţa moleculei enzimatice), cât şi reologic (influenţează circulaţia sângelui).

Caracteristicile electrice ale apei pure (rezistenţă electrică specifică mare) o fac să se comporte ca un dielectric perfect. În schimb, soluţiile apoase ce formează organismele vii sunt foarte bune conducătoare de electricitate.

Proprietăţile termice ale apei din organism explică rolul pe care apa îl joacă în procesele termoreglării. Având o căldură specifică mare (1 kcal/g), apa înmagazinează mari cantităţi de energie termică, pe care o transportă de la zonele de producere spre zonele de eliminare. Conductibilitatea calorică a apei fiind de asemenea ridicată, devine posibilă uniformizarea temperaturii organismului. Dacă la acestea se adaugă şi capacitatea de a ceda prin evaporare (transpiraţie) mari cantităţi de energie termică (căldură latentă: 536 kcal/l), devine lesne de înţeles de ce apa reprezintă principalul transportor şi disipator al căldurii produse de organism, împiedicând apariţia hipertermiei locale şi generale.

Sărurile minerale. O importanţă deosebită pentru funcţionalitatea organismului o reprezintă forma electrolitică, disociată, a acestor săruri solvite în mediile intra- şi extracelular. Repartiţia electroliţilor diferă de la un compartiment la altul. Astfel, în mediul extracelular predomină, dintre cationi, sodiul (Na^+), iar, dintre anioni, Cl^- şi CO_3H^-. Intracelular predomină K^+, iar, dintre anioni, PO^{3-}, alături de anionii organici cu moleculă mare. Rolurile acestor electroliţi, parţial discutate mai sus (vezi elementele chimice), vor fi reluate şi aprofundate în alte capitole.

2. ORGANIZAREA STRUCTURAL-FUNCŢIONALĂ A CELULEI

S-a descris existenţa a două tipuri (arhetipuri) de celule: *procariote* (prezente la bacterii şi unele alge; nu au genomul separat de citoplasmă într-un nucleu definit) şi *eucariote* (prezente la protozoare şi toate metazoarele, inclusiv omul; au genomul izolat de citoplasmă într-un nucleu clar definit). În cele ce urmează se vor descrie caracteristicile structurale ale celulei eucariote.

Dimensiunile reduse ale celulelor eucariote (în general sub 100 μm) au necesitat introducerea şi dezvoltarea unor tehnici de studiu cu capacităţi de rezoluţie din ce în ce mai mari, începând cu microscopia optică şi terminând cu cele mai actuale variante de microscopie electronică, la care s-au adăugat metode de analiză spectrală (rezonanţa electronică de spin – RES; rezonanţa magnetică nucleară – RMN), metode izotopice, microelectro-fiziologice, tehnici de separaţie fizico-chimice etc.

Fiecare celulă eucariotă are o membrană celulară (plasmalemă), care o separă de mediul extracelular, şi un sistem de membrane intracelulare, care depăşeşte de cca 10–20 de ori plasmalema, atât în ceea ce priveşte masa, cât şi suprafaţa. Membranele intracelulare sunt de cel puţin 10 tipuri diferite structural, biochimic şi funcţional, fiecare tip fiind organizat ca un compartiment închis. Prin urmare, celula reprezintă „un sistem înalt compartimentat, în care o serie de compartimente mici (diferite prin natura membranei şi conţinut) sunt incluse într-un compartiment relativ mare, comun şi continuu, numit matrice citoplasmatică“ (fig. 2.1).

În afară de plasmalemă şi matricea citoplasmatică, celula este constituită dintr-o serie de compartimente subcelulare, denumite şi organite celulare, destinate fiecare îndeplinirii unei funcţii specializate. La rândul lor, organitele celulare pot fi de două tipuri. Unele sunt ansambluri macromoleculare (proteine sau nucleoproteine), localizate de obicei în matricea citoplas-matică (mai rar în alte compartimente). Funcţionarea lor depinde direct de gradientele chimice şi electro-chimice create de plasmalemă. Ele sunt reprezentate de ribozomi şi aparatul locomotor (citoschelet, sisteme de microtubuli şi filamente) şi nu pot fi diferenţiate decât arbitrar de sistemele cu grad mai redus de complexitate (sisteme multienzimatice, filamente şi particule). A doua categorie de organite este reprezentată de compartimente celulare delimitate de o membrană şi conţinând o matrice proprie. Funcţia lor depinde de gradientele locale create de sistemul de citomembrane intracelulare. Din această categorie fac parte mitocondriile, lizozomii, aparatul Golgi, reticulul endoplasmatic etc.

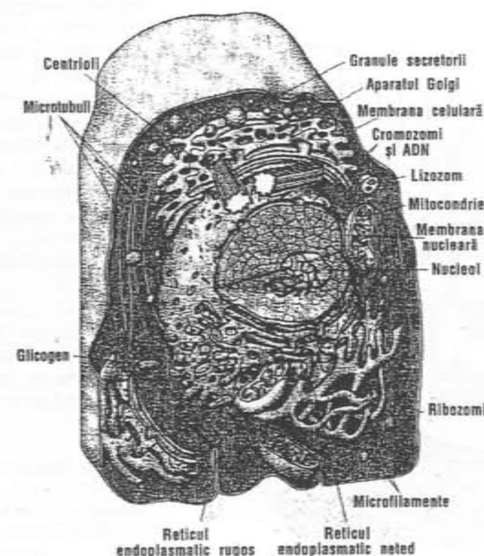


Fig. 2.1. Reprezentare schematică a unei celule.

2.1. NUCLEUL

Localizat de obicei în centrul celulei, nucleul are o formă sferică sau ovoidală, cu un diametru de 3–5 µm și un volum mediu de cca 50 µm³ (aproximativ 10% din volumul celulei). În funcție de tipul și starea celulei, se descriu numeroase variații de formă și dimensiune. În celulele aflate în interfază, nucleul este un compartiment celular distinct, separat de citoplasmă printr-o membrană nucleară. Aceasta constă din două foițe (internă și externă) organizate într-o cisternă perinucleară ce face parte din reticulul endoplasmatic (fig. 2.2)

În zonele de contiguitate dintre cisterne se află fenestrații (pori nucleari), cu un diametru de cca 80 nm și prevăzute cu o structură numită complex de por. Porii sunt probabil zonele de schimb macromolecular nucleo-citoplasmatic. Este posibilă și realizarea unor schimburi între nucleu și cisternele reticulului endoplasmatic. Foița externă a membranei nucleare are o structură identică cu cea a reticulului endoplasmatic cu care se continuă. Uneori prezintă ribozomi. Foița internă este dispusă pe o căptușeală laminară (lamina fibroasă), pe care sunt fixate complexele de por, și interacționează cu cromatina nucleară.

Nucleul conține genomul celulei, care constă dintr-un număr definit de molecule lungi de ADN, având fiecare structura în dublu helix, caracteristică. Lungimea lor totală atinge în celula umană valoarea de cca 1,60 m, ele conținând un volum de informație de aproximativ 9×10^{11} biți.

Nucleul mai conține echipamentul necesar separației genomului, replicării sale în vederea diviziunii, transcripției sale pe ARN și prelucrării transcriptului original în formele de ARN mesager, de transport și ribozomal.

De asemenea, în nucleu are loc asamblarea subunităților ribozomale. Componenta principală a nucleoplasmei este cromatina (o nucleoproteină), organizată sub formă de fibrile. Fiecare fibrilă constă dintr-o panglică ce conectează o serie de granule cu diametrul de cca 10 nm. Fiecare granulă este un octamer conținând 4 proteine bazice (histone), iar panglica asociată este un segment conținând 200 de perechi de baze ale unei molecule foarte lungi de ADN în dublu helix. Molecula de ADN înfășoară fiecare granulă și se extinde de la o granulă la următoarea, formând o legătură de 4–5 nm. O granulă și una dintre legături formează subunitatea repetitivă a fibrilei de cromatină – *nucleozomul*. Nucleozomul este considerat subunitate de bază a genomului.

Deși în cele de față nu este posibil să se discute și procesul diviziunii celulare, trebuie totuși menționat că fiecare cromozom conține o singură moleculă de ADN și este format din nucleozomi compactați astfel încât să realizeze o structură de 10^4 ori mai scurtă decât molecula de ADN (fig. 2.3).

Nucleolul. Nucleul interfazic conține 1–2 corpusculi globulari, numiți nucleoli, al căror număr și dimensiuni sunt direct proporționale cu intensitatea sintezelor proteice în celula implicată. Nucleolii sunt formați dintr-o structură fibrilară și una granulară, separate printr-o complexă arie de contact. La nivelul lor se sintetizează și se cuplează cu proteinele specifice ARN ribozomal ce intră în structura subunităților ribozomale. Particulele ribozomale sunt stocate provizoriu în structura granulară, fiind apoi trecute în citoplasmă prin porii nucleari.

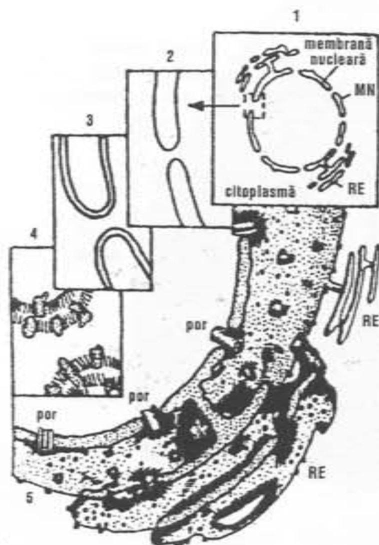
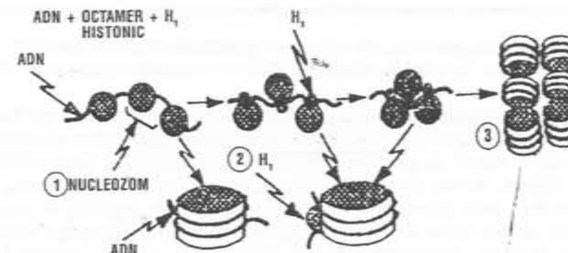


Fig. 2.2. Reprezentare schematică a membranei nucleare (după I. Diculescu și colab., 1983). (1) membrana nucleară și relațiile sale cu reticulul endoplasmatic (RE); (2) și (3) reprezentare schematică a membranei nucleare; (4) structura moleculară schematică a membranei nucleare; (5) reprezentare tridimensională.

Fig. 2.3. Nucleozomii și fibrilele de cromatină. Ilustrare a suprastructurilor (1, 2, 3) ce permit formarea cromozomilor compacți (3).



2.2. MATRICEA CITOPLASMATICĂ

2.2.1. RIBOZOMII

În matricea citoplasmatică, cea mai importantă activitate este sinteza de proteine, realizată cu participarea unui mare număr de molecule și ansambluri macromoleculare, dintre care cele mai reprezentative sunt ribozomii. Aceștia sunt particule de 20–25 nm diametru și au un coeficient de sedimentare de 80 S. Ei sunt formați din două subunități: o subunitate mică (40 S), conținând o moleculă de ARN ribozomal (18 S) și cca 30 de proteine diferite, și o subunitate mare (60 S), conținând 3 molecule de ARNr (23 S, 5,8 S și, respectiv, 5 S), precum și cca 50 de molecule proteice. Cuplarea acestor subunități se realizează în prezența ARNm cu participarea ARNt, care aduce aminoacizii necesari sintezei (fig. 2.4).

Procesul, constând din trei faze succesive (inițiere, elongație, terminare), a fost descris mai sus. De obicei, translația unei molecule de ARNm are loc simultan pe un număr de ribozomi proporțional cu lungimea moleculei. Acest complex se numește polizom (poliribozom) și conține un ribozom pentru fiecare 30 de codoni de pe ARNm (sau pentru fiecare aproximativ 3 300 daltoni Mr ai proteinei produse). Majoritatea ribozomilor se găsește sub formă de polizomi, iar numărul subunităților libere este în general redus. La rândul lor, polizomii pot fi liberi în citoplasmă sau atașați membranelor reticulului endoplasmatic.

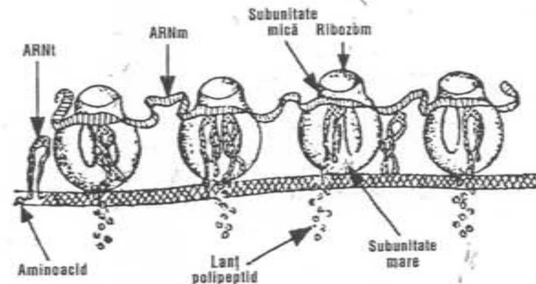


Fig. 2.4. Reprezentare schematică a ribozomilor și desfășurării sintezei de proteine (după Guyton, 1984).

2.2.2. RETICULUL ENDOPLASMATIC

Este compartimentul intracelular cu cea mai complexă geometrie și cea mai mare diversitate funcțională. Constă dintr-o rețea de canale și cisterne, delimitate de membrane individualizate, ce străbat citoplasma de la plasmalemă la nucleu (fig. 2.5).

Reticulul endoplasmatic (RE) formează în jurul nucleului cisterna perinucleară sau învelișul nuclear,

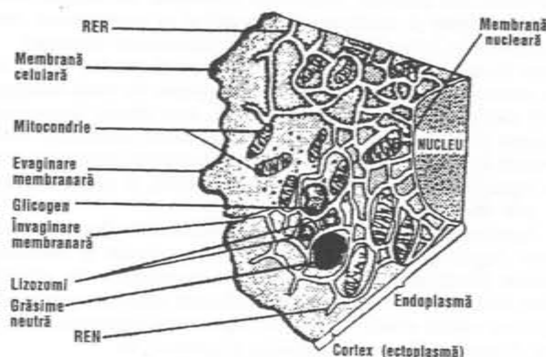


Fig. 2.5. RE și relațiile sale cu alte structuri celulare.

deja discutat, iar la periferie rămâne separat de plasmalemă printr-un strat subțire, fibrilar și dens de citoplasmă, numit și exoplasmă (termen desuet).

Rețeaua este delimitată de o membrană fină ce o separă de matricea citoplasmatică. Este formată din tubuli (Ø: 50 nm) contorți și anastomozați și cisterne (saci) turtite (50–70 μm/10 μm). Când sunt numeroase, cisternele se dispun în șiruri paralele. Procedurile uzuale de fracționare subcelulară izolează în omogenate așa-zisa fracție microzomală conținând vezicule rezultate din fragmentarea RE. Până în prezent s-au descris câteva domenii ale reticulului endoplasmatic diferențiate funcțional și structurat:

a) *cisterna perinucleară*, care înconjură nucleul în interfază și controlează traficul prin porii nucleari;

b) *reticulul endoplasmatic rugos (RER)*, caracterizat prin atașarea polizomilor la nivelul membranei; conține mai ales cisterne și este implicat în sintezele proteice;

c) *reticulul endoplasmatic neted (REN)*, format dintr-o rețea fină de tubuli; este uneori asociat cu depozitarea de glicogen și lipide;

d) *elementele de tranziție la limita cu complexul Golgi.*

În membranele RE sunt localizate o serie de procese enzimatice esențiale în desfășurarea funcțiilor celulare. La acest nivel s-au descris următoarele categorii mai importante de enzime și procese biochimice:

– *enzime implicate în metabolismul lipidic:* sinteza trigliceridelor, a fosfolipidelor, sfingolipidelor și a colesterolului are loc sub acțiunea enzimelor localizate exclusiv în membrana RE. Produșii sunt fie stocați, fie utilizați. S-au descris, de asemenea, enzimele ce modifică lipidele sintetizate (transacilaze, enzime de elongație, de desaturare);

– *enzimele de transport* din categoria fosfatazelor sunt, de asemenea, localizate la acest nivel (Ca^{2+}-ATPaza, nucleozid fosfataze, glucozo-6-fosfataza);

– *oxidazele*, cu funcții multiple, alcătuind un sistem enzimatic conținând NADPH-citocrom P450 reductaza și o familie specifică de citocromi cu rol de detoxifiere a unor compuși străini (morfină, carcinogeni, steroizi);

– *enzime implicate în prelucrarea proteinelor secretoare:* proteinele sintetizate de poliribozomi sunt trecute în cisternele RE cu ajutorul unor enzime de segregare. Acești precursori (preproteine) sunt prelucrați

ulterior prin peptidaze specifice, formare de punți disulfidice, glicozilări parțiale până în stadiul de produși finali livrați aparatului Golgi. În același mod sunt prelucrate până în stadii finale și enzimele destinate echipamentului lizozomal.

2.2.3. APARATUL GOLGI

Aparatul sau complexul Golgi reprezintă un grup de compartimente delimitate de membrane ce se interpun între reticulul endoplasmatic și plasmalemă (fig. 2.6). Este format dintr-un pachet (fișic) de 3–10 cisterne aplatizate, căruia i se descrie o față convexă (proximală) în interacțiune cu RE și o față concavă (distală) în relație cu plasmalema. Pe fața proximală (cis) a pachetului de cisterne se află vezicule mici (vezicule Golgi periferice), în timp ce pe fața distală (trans) se găsesc vacuole Golgi mari (de condensare).

Aparatul Golgi interacționează cu RE prin intermediul unor elemente tranziționale, care prezintă polizomi pe fața reticulară și sunt netede, dar cu mici protruzii pe fața golgiană. Polarizarea structurală a aparatului Golgi reflectă rolul funcțional îndeplinit de acest sistem celular.

Aparatul Golgi este implicat în transportul activ unidirecțional al proteinelor secretoare, produse în RE, până la nivelul cisternelor și vacuolelor de condensare. Aflate în tranzit, o parte dintre proteinele

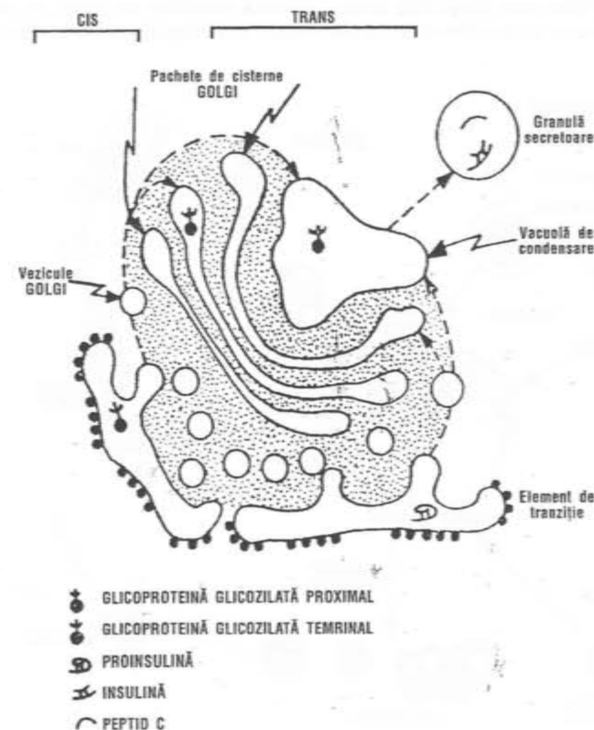


Fig. 2.6. Organizarea aparatului Golgi (după Smith și Thier, 1981).

secretoare suferă modificări chimice posttranslaţionale prin proteoliză parţială şi glicozilare. În aceste cazuri, proteina precursoare este o proproteină (proinsulină, proalbumină etc.). Proteinele secretoare, prelucrate sau nu, sunt împachetate în formaţiuni veziculare (vacuole sau granule de secreţie) capabile să interacţioneze cu plasmalema în cadrul procesului de exocitoză. În aceste vacuole, produsul de secreţie este condensat prin extruzia apei. Se presupune că la nivelul aparatului Golgi are loc şi sortarea enzimelor lizozomale şi dirijarea lor spre lizozomi.

Exocitoza, sau procesul de expulzare a conţinutului veziculelor de secreţie, începe prin fuziunea membranei veziculare cu plasmalema. Fuziunea apare fie spontan, fie în prezenţa unui factor secretagog (Ca^{2+}, neuromediator etc.). Fuziunea este urmată de fisiunea stratului lipidic cu formarea unui orificiu prin care se elimină conţinutul vezicular. Procesul necesită Ca^{2+} şi energie. Membrana veziculară este de obicei încorporată în plasmalemă, din care se refac eventual noi vezicule în vederea reîncărcării cu produsul de secreţie.

2.2.4. LIZOZOMII

Lizozomii sunt organite saculare ce conţin enzime digestive şi funcţionează ca un sistem digestiv intracelular. Lizozomii conţin peste 40 de enzime (proteaze, nucleaze, glicozidaze, lipaze, fosfolipaze, sulfataze, fosfataze). Majoritatea sunt hidroxilaze acide. Lizozomii constituie un sistem ce participă la digestia, până la compuşi elementari, a substanţelor din afara celulei (heterofagie) sau din interior (autofagie şi crinofagie) (fig. 2.7).

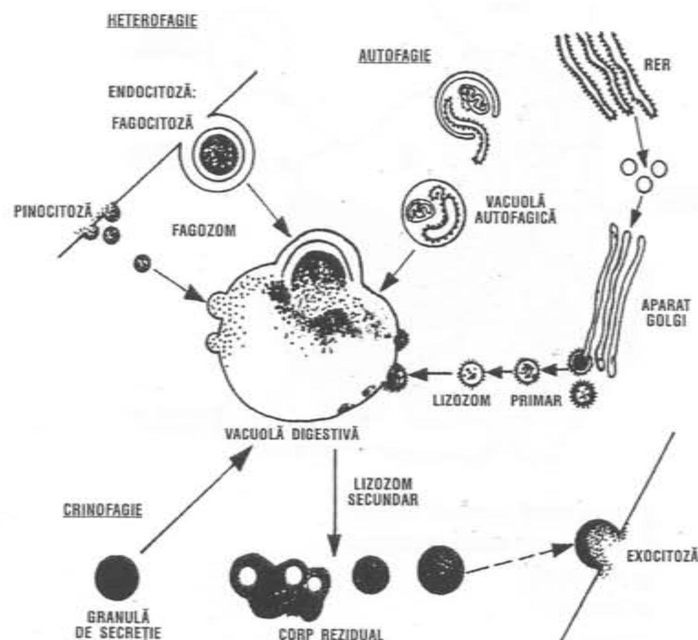


Fig. 2.7. Sistemul lizozomal (reprezentare schematică, modificată după Smith şi Thier, 1981).

Heterofagia constă din captarea compuşilor extracelulari prin procese de endocitoză. În cursul endocitozei plasmalema se invaginează, generând o veziculă ce conţine substanţe din mediu. Vezicula de endocitoză se desprinde de membrană şi este trecută în citoplasmă, unde se cuplează cu lizozomii primari, formând vacuole digestive (lizozomi secundari). În cazul particulelor solide de dimensiuni relativ mari (resturi celulare, microorganisme), procesul se numeşte *fagocitoză* şi membrana este strâns aderentă de particula inclusă. Când particulele sunt mici (molecule etc.) şi sunt incluse odată cu faza fluidă în vezicule mici, procesul se numeşte *pinocitoză* de fază fluidă. În alte situaţii, moleculele sunt captate după fixarea pe plasmalemă prin receptorii specifici sau absorbţie (*endocitoză adsorbtivă* sau receptor-mediată). În unele cazuri, substanţa traversează plasmalema şi membrana lizozomală şi se concentrează direct în lizozomi (coloranţi: acridina oranj; medicamente: clorochina; carcinogeni: hidrocarburi clorinate).

Prin fuziunea veziculelor în care se află cu lizozomi, constituenţii celulari capătă acces la aceştia. Când este vorba de vezicule secretoare, procesul se numeşte *crinofagie*. În cazul *autofagiei*, porţiuni de citoplasmă şi organite celulare sunt incluse într-o cisternă de REN, care ulterior fuzionează cu lizozomul.

Produşii digestiei localizate la nivelul lizozomilor secundari, având dimensiuni moleculare reduse, difuzează în citoplasmă, devenind disponibili pentru procesele de biosinteză. Veziculele golite se reîncarcă cu noi compuşi şi cu enzime digestive. Când compuşii nu sunt digestibili, se transformă în corpi reziduali şi sunt descărcaţi la exterior prin exocitoză.

În afara acestei funcţii digestive generale, în unele celule lizozomii îndeplinesc şi funcţii specializate, cum ar fi: *funcţia de apărare* (fagocitarea microorganismelor în granulocite şi macrofage); *funcţia de distrugere* a celulelor îmbătrânite (distrugerea hematiilor de către macrofagele din splină); *secreţia unor hormoni* (scindarea hormonilor tiroidieni din stocurile tiroglobulinice); *absorbţia proteinelor* (recuperarea proteinelor filtrate de către celulele tubului urinifer proximal); *regenerarea bastonaşelor retiniene* (discurile de la vârful bastonaşelor sunt distruse de lizozomii epiteliului pigmentar) etc.

Implicaţiile biomedicale ale patologiei lizozomilor sunt astăzi relativ bine cunoscute. Orice factor ce perturbă stabilitatea membranei lizozomale determină distrugeri celulare, local sau la distanţă, prin ejectarea enzimelor hidrolitice deosebit de agresive. Absenţa unor enzime lizozomale determină mari acumulări intracelulare ale substratului corespunzător (de exemplu, boala Pompe, în care se produc mari acumulări de glicogen prin absenţa alfa-glicozidazei).

În alte situaţii, acumularea unor produşi nedigerabili (acid uric în gută sau siliciu în silicoză) determină distrugerea membranei lizozomale şi moartea celulară. În acelaşi mod acţionează şi unele toxine bacteriene virulente.

2.2.5. MITOCONDRIILE

Legăturile fosfat macroergice din ATP reprezintă cea mai comună formă de stocare şi eliberare a energiei proceselor celulare. Sistemele intracelulare generatoare de energie sunt în esenţă producătoare şi distribuitoare de ATP. În celulele animale operează în tandem două sisteme generatoare de ATP: *glicoliza*, localizată în citosol, şi *fosforilarea oxidativă*, localizată în mitocondrii.

Mitocondriile sunt structuri filamentoase sau granulare, de 0,3–0,5 μm diametru şi până la 10 μm lungime. Numărul şi forma lor variază continuu. Ocupă aproximativ 5% din volumul celular, dar în ţesuturile foarte active pot ocupa 20% (hepatocite) sau chiar 30% (miocard). În principiu, toate mitocondriile au o organizare similară. Prezintă o membrană mitocondrială externă, cu geometrie simplă, şi o membrană mitocondrială internă, puternic pliată (fig. 2.8).

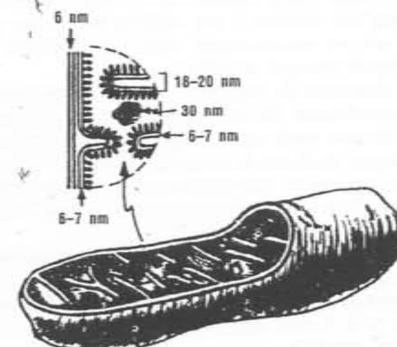


Fig. 2.8. Reprezentare schematică tridimensională a mitocondriei (după Palade şi Farquhart, 1981).

Crestele mitocondriale sunt de obicei pliuri aplatizate (25 nm), dar pot avea şi alte forme (tubulară etc). Suprafaţa internă a acestor creste este acoperită de mici particule (9 nm) legate de membrană printr-o tijă fină.

Între cele două membrane există un spaţiu (camera mitocondrială externă) cu conţinut de densitate scăzută. Camera mitocondrială internă conţine matricea mitocondrială densă, în care se găsesc granule intra-mitocondriale (30 nm), ribozomi mitocondriali şi genomul mitocondrial (o moleculă de ADN). Enzimele mitocondriale localizate în matrice sau creste asigură conversia în acetil coenzimă A (sistemul piruvat dehidrogenază), desfăşurarea ciclului Krebs, iar în final lanţul transportor de electroni (fig. 2.9).

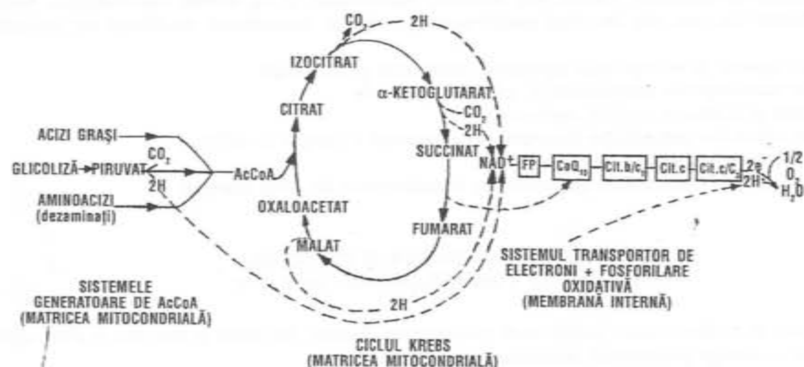


Fig. 2.9. Sistemele ATP-generatoare mitocondriale (după Palade şi Farquhart, 1981).

Lanţul de electroni traversează de 3 ori înainte şi înapoi membrana internă. Acest aranjament permite ejecţia a 6 protoni (câte 2 H^+ de fiecare dată) pentru fiecare pereche de electroni (e^-) transportaţi la treapta următoare. Astfel se creează un gradient protonic şi electric transmembranar. Cele două gradiente reprezintă forma temporară de stocare a energiei utilizate pentru a genera ATP. Protonii circulă în sensul gradientului, posibil prin canale aflate în tija particulelor de pe crestele mitocondriale. Particula propriu-zisă conţine o ATP-sintetază, a cărei interacţiune cu protonii sosiţi determină formarea de ATP (ipoteza chimiosmotică Mitchell).

În afara rolului major menţionat, mitocondriile sunt capabile să acumuleze ioni (PO_4^{3-}, Ca^{2+}, Fe^{3+}), eliberându-i apoi la nevoie. Ele tind să se acumuleze în zonele de activitate celulară intensă (sisteme contractile, zone de transport activ etc).

2.2.6. PEROXIZOMII

Peroxizomii sunt organite celulare sferoide sau ovale de dimensiuni mici (0,5–1,5 μm), similare cu lizozomii. Aceste microorganite sunt formaţiuni veziculare delimitate de o membrană simplă, al căror conţinut matriceal este dens şi prevăzut uneori cu un corp cristalin denumit nucleoid. Spre deosebire de lizozomii bogaţi în hidrolaze, peroxizomii conţin enzime oxidative (peroxidaze) prevăzute cu capacitatea de a combina oxigenul cu ionii de hidrogen din diferitele substraturi chimice intracelulare pentru a forma peroxid de hidrogen (H_2O_2).

La rândul său, H_2O_2 (apă oxigenată) fiind o substanţă puternic oxidantă, neutralizează prin oxidare multe din produsele toxice de degradare celulară, urmate de transformarea acesteia în H_2O şi O_2 de către enzima antioxidantă catalază din peroxizomi.

Prin acest mecanism de producere şi utilizare a H_2O_2, peroxizomii oxidează α-aminoacizii, acidul uric şi 2-hidroxi acizi celulari; cea mai mare parte a alcoolului ingerat de băutori este detoxifiat de peroxizomii din ficat prin transformare în acetaldehidă.

Mecanismul oxidant peroxid-catalază contribuie şi la alte reacţii de detoxifiere celulară, cum sunt cele care duc la degradarea acizilor graşi în acetil CoA, necesară generării de energie la nivelul mitocondrial. Având enzime atât producătoare, cât şi utilizatoare de H_2O_2, peroxizomii protejează celulele de toxicitatea acesteia.

Peroxizomii conţin şi enzime implicate în metabolismul lipidic atât pentru oxidarea acizilor graşi cu lanţ lung, cât şi pentru sinteza glicerolipidelor din membranele sistemului nervos şi cordului uman (dar nu şi din ficat).

Recent s-a demonstrat că metabolismul grăsimilor la nivel celular este influenţat de o familie de receptori nucleari denumiţi PPAR (receptori activatori ai proliferării de peroxizomi). Există două tipuri de asemenea receptori: PPARα, prezenţi în ţesutul adipos brun, muşchiul cardiac şi musculatura scheletică, şi receptori PPARγ în ţesutul grăsos în general.

Ţintele genice ale PPAR sunt implicate în captarea, legarea şi oxidarea acizilor graşi în vederea degradării lor celulare. Activarea acestor receptori de către liganzii naturali (acizi graşi polinesaturaţi) sau farmacologici (fibraţi, statine) determină hipolipoproteinemie, reducerea colesterolului-LDL şi trigliceridelor prin mecanismul complex de activare a lipoprotein lipazei şi de inhibare competitivă şi dezinhibare competitivă a sintezei colesterolului de către hidroximetil-glutaril coenzima A. Statinele reprezintă în prezent una din mediaţiile de elecţie pentru corectarea hiperlipoproteinemiilor cu hipercolesterolemie.

2.2.7. APARATUL LOCOMOTOR CILIAR

Organismele unicelulare eucariote prezintă două tipuri principale de mişcări, dintre care unele sunt bazate pe existenţa vibraţiilor ritmice ciliare şi flagelare, în timp ce altele se realizează prin mişcarea unor ansambluri contractile intracelulare.

În organismele pluricelulare sunt păstrate ambele tipuri de mişcări, la care se adaugă şi forme mai complexe, cum ar fi cazul fibrelor musculare. Unele celule umane se deplasează liber şi activ în mediul intern, altele sunt potenţial mobile. Chiar şi o serie de activităţi intracelulare presupun deplasări ale unor componente intracelulare (exocitoza, endocitoza, diviziunea etc). Unele forme de mişcare sunt necesare activităţii celulelor ciliate (mucoasa respiratorie) sau flagelate (spermatozoizi).

În structura aparatului locomotor celular se includ atât dispozitive contractile sau motorii, cât şi componente relativ rigide, dar deplasabile, ce reprezintă echivalentul unui sistem scheletic intern (citoschelet).

Citoscheletul este format din mai multe elemente:

– *microtubulii* sunt structuri cilindrice cu diametrul de cca 25 nm, al căror perete este alcătuit din 13 protofilamente paralele. Fiecare protofilament este alcătuit, la rândul său, prin polimerizarea unor heterodimeri produşi prin condensarea a două molecule proteice: tubulina a şi tubulina b. Polimerizarea este variabilă şi reversibilă în funcţie de concentraţia ionilor de Ca^{2+} şi prezenţa unor proteine asociate. Microtubulii sunt utilizaţi în interiorul celulelor pentru realizarea unor structuri specializate: centrul celular, cilii şi flagelii (vezi mai jos), ori pentru menţinerea unor forme diferite de cea globulară (axonul are un schelet microtubular) sau, în fine, ca linii de ghidaj pentru transportorul intracelular al unor componente mobile (de exemplu: transportul axonal al unor substanţe, deplasarea unor organite etc.);

– *filamentele intermediare*: având cca 10 nm diametru, aceste structuri sunt mai subţiri decât microtubulii şi mai groase decât filamentele de actină. Se grupează în fascicule, iar din punct de vedere chimic rezultă din polimerizarea a 1–2 proteine, a căror natură variază de la o specie celulară la alta (în celulele epiteliale sunt prekeratine, iar în celulele mezodermice sunt vimentine). Ele conectează zonele de aderenţă intercelulare, contribuind la rezistenţa mecanică a celulelor şi ţesuturilor;

– *microtrabeculele* sunt structuri filamentare cu rol de interconectare a elementelor citoscheletice;

– *centriolul*: în timpul interfazei celula conţine 2 centrioli, situaţi adesea în vecinătatea nucleului, în regiunea aparatului Golgi. Fiecare centriol este un corp cilindric, format din 9 elemente alungite, dispuse ca aripile unei turbine. Fiecare element este format din trei microtubuli fuzionaţi. Elementele sunt conectate între ele, dar şi cu o structură axială prin legături ce creează aspectul de spiţe de roată.

La nivelul ecuatorului structurii, fixat pe elementele microtubulare, se află un inel discontinuu, format din mase dense (sateliţi centriolari). Pe aceste mase pare să se fixeze sistemul microtubular al celulei. În momentul diviziunii, centriolii se dedublează, migrează la polii opuşi ai celulei şi formează fusul de diviziune;

– *cilii* şi *flagelii* sunt structuri similare ca organizare, având doar dimensiuni evident mai mari în cazul celor din urmă. Sunt formaţi din axolemă, o porţiune alungită ce pătrunde la periferia celulei, fiind acoperită de plasmalemă. Axolema este formată din 9 perechi periferice de microtubuli, dispuse în jurul celei de a 10-a perechi centrale. Între dubletele învecinate se formează punţi transversale de dineină (proteină cu activitate ATPazică), dispuse periodic în lungul structurii. Aceste punţi se formează şi se desfac ciclic, determinând mişcări de alunecare reciprocă. Axolema este fixată pe un corp bazal, având structura unui centriol.

Dispozitivele contractile: toate celulele conţin, mai mult sau mai puţin, toate proteinele contractile descrise iniţial numai în fibrele musculare (actina, miozina, tropomiozina etc.), diferenţele constând doar în modul de organizare şi cantităţile existente.

În celule s-au descris microfilamente de actină, organizate adesea în fascicule ancorate la periferie. Aceste filamente interacţionează cu filamente scurte de miozină şi alte proteine contractile, formând unităţi motorii de forme şi dimensiuni variate. Aceste ansambluri contractile sunt adesea tranzitorii (spre deosebire de fibrele musculare), formându-se şi dispărând în funcţie de necesităţile funcţionale de moment.

2.2.8. ORGANITELE CELULARE SPECIFICE

Îndeplinind funcţii specializate, unele tipuri de celule conţin organite adaptate realizării acestor funcţii. Din această categorie fac parte miofibrilele celulelor musculare, neurofibrilele şi corpii Nissl caracteristici neuronilor etc. Aceste structuri vor fi descrise odată cu funcţiile respective.

2.2.9. INCLUZIUNILE CELULARE

Matricea citoplasmatică, sediul proceselor de sinteză a aminoacizilor, acizilor graşi şi monozaharidelor, precum şi a metabolismelor intermediare în care sunt implicaţi aceşti compuşi, joacă şi un rol în depozitarea rezervelor metabolice reprezentate de glicogen şi lipide. Glicogenul este stocat sub formă de granule de dimensiuni variate (cu diametrul de cca 25 nm în muşchi şi cca 80 nm în hepatocite), iar lipidele apar sub formă de picături (diametrul de 0,2–0,5 µm). În celulele adipoase, picăturile de lipide se aglomerează, ocupând practic cvasitotalitatea celulei, iar în celulele secretoare de hormoni steroizi se află mari cantităţi de colesterol esterificat.

2.3. MEMBRANA CELULARĂ (PLASMALEMA)

Complexul molecular lipoproteic care înconjură celula este considerat astăzi „organul care mediază şi controlează interacţiunile celulei cu toate componentele mediului, fie ele molecule mici, molecule mari sau alte celule" (Palade şi Farquhart, 1981).

2.3.1. TIPURI DE BIOMEMBRANE ŞI ROLURILE LOR

Cu toate că structura şi funcţiile membranelor biologice sunt în general unice, se pot descrie câteva tipuri morfo-funcţionale de biomembrane: *1)* membrana celulară propriu-zisă, care delimitează celula;

2) membranele organitelor celulare, care delimitează compartimentele celulare descrise mai sus; *3)* membranele specializate (sinaptice, mielinice etc.); *4)* membranele tisulare de natură epitelială în cazul unor organe şi sisteme (endoteliul capilar, alveolar, mucoasa digestivă, epiteliul renal etc.).

Aceste membrane îndeplinesc o serie de funcţii fundamentale care, într-o succintă enumerare, ar fi:

- rol de delimitare fizico-chimică a mediului intracelular de cel extracelular;
- asigurarea distribuţiei asimetrice a componentelor ionice prin permeabilitatea selectivă şi transportul activ. Această asimetrie stă la baza activităţii bioelectrice celulare, a transmiterii sinaptice, a proceselor de secreţie şi absorbţie digestivă şi renale, a menţinerii echilibrului hidro-electrolitic etc.;
- transferul de informaţie realizat prin hormoni, medicamente şi alţi stimuli fizico-chimici. Aceşti factori acţionează frecvent prin receptori membranari specializaţi, determinând modificări ale activităţii celulare;
- rol de apărare şi secreţie prin fagocitoză, endocitoză şi exocitoză;
- rol în recunoaşterea intercelulară şi apărarea imunitară;
- reglarea şi limitarea creşterii organelor;
- roluri metabolice intracelulare (conversia chimiosmotică a energiei în ATP);
- adezivitatea şi relaţiile intercelulare;
- participarea la desfăşurarea mecanismelor etiopatogenice ale unor afecţiuni.

2.3.2. COMPOZIŢIA CHIMICĂ ŞI STRUCTURA MOLECULARĂ A MEMBRANELOR CELULARE

Din punct de vedere chimic, membranele celulare sunt formate din lipide şi proteine în părţi egale, la care vin să se adauge polizaharide complexe din grupul ozidelor.

Lipidele membranare sunt în majoritatea lor (peste 60%) fosfolipide, formate dintr-un „cap polar" hidrofil şi o „coadă" (catenă) hidrofobă. Datorită acestei caracteristici, ele intră în interacţiune cu mediul apos, formând structuri moleculare cu arhitectură specifică în funcţie de condiţii. La interfaţa apă-aer ele formează spontan un film monomolecular, cu catenele hidrofobe orientate spre aer. În interiorul unui mediu apos formează spontan lamele bimoleculare cu capetele polare orientate spre exterior. Contaminarea acestor structuri cu ioni determină formarea unor structuri micelare hexagonale. În afara fosfolipidelor, membranele celulare mai conţin lipide neutre şi steroli (colesterol), ce formează în apă structuri cilindrice şi micelii apoase cu rol de rigidizare a straturilor bilipidice.

Proteinele membranare adăugate matricei lipidice membranare sunt considerate, din punct de vedere funcţional, a fi structurale şi bioactive (enzime, transportori, receptori etc). În ultima vreme se izolează şi se descriu tot mai multe proteine cu roluri specifice în diverse activităţi celulare. În înţelegerea modului în care se structurează spaţial membrana celulară a fost necesară cunoaşterea aprofundată a interacţiunilor proteolipidice în mediul apos. Ancorarea proteinelor în stratul bilipidic se realizează prin legături electrovalente şi hidrofobe realizate la nivelul aminoacizilor polari şi, respectiv, apolari hidrofobi. Datorită acestor legături, proteinele selecţionează şi organizează lipidele care, la rândul lor, determină structurile secundară şi terţiară ale proteinelor. Proteinele se fixează pe, şi în suprafaţa stratului bilipidic prin legături electrovalente, în timp ce în grosimea stratului legăturile sunt de tip hidrofob.

Aquaporinele reprezintă un grup de proteine omologe ale membranelor celulare, alcătuite din 6 domenii transmembranare organizate în reţele ortogonale sub formă de homotetrameri, care constituie canale pentru transportul pasiv al apei şi al unor molecule organice mici (uree, glicerol, acizi monocarboxilici). Ca proteine canal pentru apă, aquaporinele se găsesc îndeosebi în membranele eritrocitare şi la nivel renal, fiind implicate în echilibrul osmotic transmembranar.

Una din primele dovezi experimentale ale prezenţei aquaporinei în membrana eritrocitară a fost adusă de profesorul dr. G. Benga de la Şcoala medicală clujeană cu doi ani înaintea (1986) „descoperirii" acesteia de către Peter Agre şi MacKennon, recent onoraţi cu premiul Nobel. Este o omisiune regretabilă şi un nou act de nedreptate împotriva unui distins cercetător român, după cel comis contra prof. dr. N. Paulescu, adevăratul descoperitor al insulinei.

Dintre cele 6 aquaporine clasice şi 3 aquagliceroporine, mai bine studiată este aquaporina-1 (AQP-1), a epiteliului tubular. Fiecare din cei 4 monomeri ai AQP-1 asigură un flux de apă de ordinul a 10^{-9} molecule/canal/secundă. Substratul morfologic al selectivităţii porilor pentru apă este asigurat de forma de clepsidră a acestora cu vestibulul delimitat de resturi hidrofobe şi hidrofile într-o configuraţie care să permită trecerea numai a apei. Astfel, filtrarea se realizează atât steric prin dimensiunile porilor (0,28–0,30 Å) şi chimic în funcţie de distribuţia aminoacizilor ce delimitează porul respectiv. Grupările amido de pe reziduurile de asparagină din poziţiile 76 şi 192 formează o barieră electrostatică pozitivă, ce exclude protonii şi ionii pozitivi (fig. 2.10).

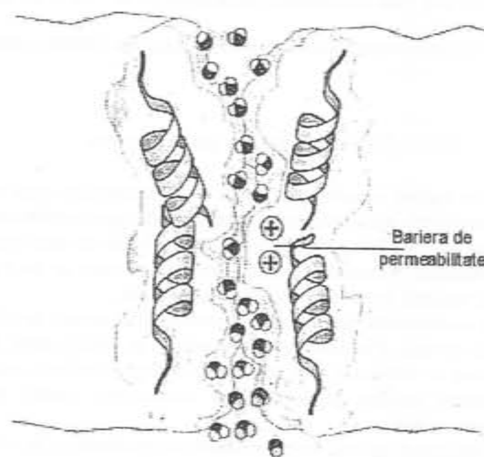


Fig. 2.10. Aquaporină – structură generică.

În timp ce AQP-1 predomină la om în membrana eritrocitară, tubul contort proximal, epiteliul alveolar şi ciliar, AQP-2 este concentrată la nivelul polului urinar şi al tubilor colectori, cu rol modulator al acţiunii antidiuretice a ADH. Mutaţia genetică a acesteia determină insensibilitatea renală la vasopresină şi predispune la diabet insipid.

La rândul său, absenţa aquaporinei din cristalin produce cataractă la o vârstă foarte tânără.

În sistemul nervos central au fost identificate AQP-3, 5 şi 8 în neuroni, precum şi AQP-4, 5 şi 9 în astrocite şi celulele ependimare. Aquaporina AQP-4 predomină în organele periventriculare cu rol important în echilibrul hidric al encefalului şi homeostazia lichidiană a întregului organism.

Deficitul experimental de AQP-4 determină o scădere marcată a edemului cerebral postischemic, sugerând posibilitatea funcţiei de osmoreceptor a acesteia la nivelul ţesutului nervos cerebro-spinal.

Glucidele membranare (glicoproteine şi glicolipide) sunt constituenţi implicaţi în adezivitatea şi antigenitatea celulară, precum şi în geneza încărcării electrice, fenomene ce justifică interesul larg al cercetării lor. În această categorie se includ compuşii sialici, mucoproteinele, cerebrozidele, gangliozidele.

Un rol important în menţinerea contactelor şi adezivităţii celulare revine *fibronectinei*. Aceasta este o glicoproteină cu greutate moleculară mare, prezentă în matricea intercelulară şi prevăzută cu capacitatea de a creşte aderenţa şi fixarea celulelor pe substratul inert al colagenului matriceal. Ea se găseşte sub formă de fibronectină tisulară, insolubilă, şi de fibronectina plasmatică, solubilă. Prima formează o reţea fină de filamente neregulate, dispuse la suprafaţa celulelor şi pe ţesutul conjunctiv acelular, iar cea de a doua se găseşte în plasmă, având origine predominant hepatică. În afara hepatocitelor, fibronectina plasmatică este

sintetizată la nivelul macrofagelor şi celulelor endoteliale, realizând o concentraţie de aproximativ 300 µg/ml. Între cele două forme există o stare de echilibru asigurată de fixarea unei părţi din fibronectina plasmatică la nivel tisular. Aceasta a fost denumită „globulină insolubilă la rece". La rândul său, fibronectina fibrilară de la nivel tisular poate fi sintetizată de fibroblaste, mioblaste, celule musculare, epiteliale, endocite, hepatocite, macrofage şi celulele Schwann. Unele enzime proteolitice, cum sunt tripsina, chimotripsina, elastaza sau plasmina, pot hidroliza fibronectina intercelulară, determinând eliminarea ei de pe suprafaţa celulelor. Cantităţi dozabile de fibronectină au fost identificate şi la nivel intracelular, cu ajutorul anticorpilor marcaţi cu fluoresceină sau peroxidază. Acestea sunt mult mai mici decât cele din spaţiul extracelular, deşi din punct de vedere imunologic sunt identice. Structura chimică a fibronectinelor este foarte apropiată, atât din punct de vedere al greutăţii moleculare, cât şi al conţinutului în proteine şi hidrocarbonate. Greutatea lor moleculară este de 450 000 daltoni. Fibronectinele se compun din două subunităţi, cu greutate de 220 000 şi, respectiv, 230 000 daltoni, legate prin două punţi disulfidice, situate la extremităţile lanţurilor carboxiterminale. Fiecare din cele două subunităţi conţine trei tipuri de omologii structurale dispuse sub formă de monomeri, în cazul fibronectinei solubile din plasmă, şi de dimeri sau tetrameri, în cazul fibronectinei fibrilare. Componenta glucidică reprezintă doar 5%, fiind constituită din manoză, galactoză, glucozamină şi acid sialic.

Fibronectina plasmatică, conţinând mai puţine hidrocarbonate, este mai expusă hidrolizei enzimatice. Interacţiunile moleculare ale fibronectinelor sunt multiple. Ele se fixează in primul rând pe colagenul matricei extracelulare. Afinitatea lor pentru forma denaturată a colagenului este de 200 de ori mai mare decât pentru forma nativă a acestuia.

Aderenţa celulelor la suprafeţele acoperite de colagen se realizează prin intermediul fibronectinei. Aceasta se fixează, de asemenea, pe filamentele de fibrină, ca şi pe fibrinogen. Complexele formate de fibronectină şi fibrinogen pot precipita la rece, de unde denumirea de „globulină insolubilă la rece" dată iniţial fibronectinei. În cheagul sanguin, fibronectina este fixată pe fibrină. De aceea, concentraţia serică a fibronectinei este cu 20–50% mai mică decât a plasmei. Datorită relaţiilor cu fibrina, fibronectina participă la hemostază şi refacerea ţesuturilor lezate. Heparina, acidul hialuronic şi condroitinsulfatul se pot fixa împreună cu proteoglicanii şi glucozaminoglicanii pe fibronectină, consolidând matricea extracelulară. La nivelul suprafeţelor celulare, inclusiv bacteriene şi virale, fibronectina se fixează cu ajutorul situsului activ din porţiunea mediană a moleculei reprezentată de tetrapeptidul: arginină-glicină, asparagină-serină.

Datorită multiplelor interacţiuni moleculare şi afinităţii pentru colagen, proteoglicani şi glucozaminoglicani, fibronectinele participă la realizarea adezivităţii celulare, hemostazei şi regenerării tisulare. La rândul lor, microfilamentele de fibronectină intracelulare contribuie la organizarea citoscheletului şi la diferenţierea celulară. Transformarea celulară indusă de un virus sau o substanţă omogenă se însoţeşte de scăderea conţinutului celular în fibronectină. Aportul de fibronectină exogenă restabileşte structura şi aderenţa celulelor afectate. Dacă între diminuarea fibronectinei celulare şi degenerarea tumorală există vreo relaţie, rămâne de stabilit.

În sfârşit, fixarea fibronectinei plasmatice pe bacterii, virusuri şi paraziţi favorizează adeziunea celulelor fagocitare, distrugerea microorganismelor respective şi apărarea antiinfecţioasă nespecifică. Astfel, afinitatea fibronectinei pentru suprafeţele celulare conferă acesteia funcţii multiple, care depăşesc cu mult rolul atribuit iniţial, de constituent al matricei intercelulare.

Structura edificiului molecular ce constituie sistemul membranelor celulare nu este nici astăzi complet elucidată. Conceptul cu nuanţă mecanicistă, introdus în prima jumătate a secolului de Danielii şi Davson, conform căruia membrana celulară are o structură „în sandwich", cu un strat bimolecular lipidic cuprins între două straturi proteice, a dominat biomembranologia timp de câteva decenii, suferind totodată modificări succesive, necesare explicării fenomenelor dinamice membranare pe măsura descoperirii lor. În 1957, Robertson elaborează conceptul membranei unice („*unit membrane*"), bazat pe aspectul electronooptic trilamelar comun tuturor membranelor, cu un strat transparent central (hidrofob), mărginit de două straturi opace osmofile (hidrofile), ca în modelul Danielli-Davson. Progresul continuu al cercetărilor a adus tot mai multe dovezi în favoarea dinamicii şi fluidităţii ansamblului moleculelor membranare. Acest progres s-a materializat în conceptul „mozaicului fluid" care, introdus în 1972 de Singer şi Nicholson, reprezintă şi astăzi cel mai credibil şi utilizat model de arhitectură membranară (fig. 2.11). Membranele sunt astăzi considerate a fi formate dintr-un strat bilipidic fluid în care plutesc ca nişte geamanduri moleculele proteice.

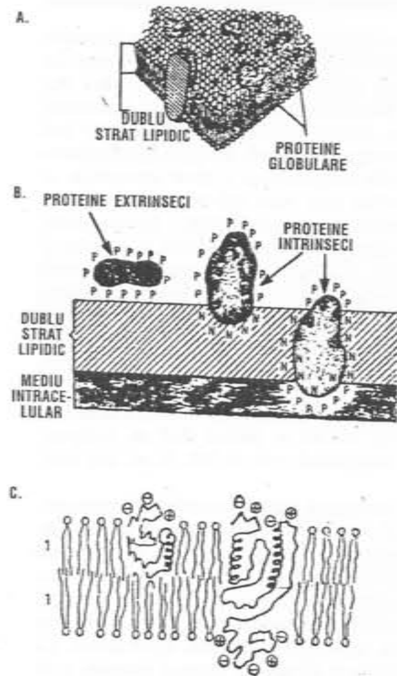


Fig. 2.11. Modelul în „mozaic lichid" al membranei celulare (după Singer şi Nicholson). *A:* Reprezentare tridimensională. *B:* Localizarea proteinelor intrinseci şi extrinseci; aminoacizii nepolari (N) corespund stratului bilipidic, iar cei polari (P) sunt situaţi spre periferie. *C:* Reprezentare schematică a stratului dublu de fosfolipide cu capătul polar orientat spre periferie. Secvenţele proteice ce ies din stratul lipidic prezintă încărcare electrică, putând contracta legături electrostatice.

Cuplându-se cu lipidele membranare, aceste molecule proteice formează subunităţi lipoproteice cu dispunere diferită în funcţie de celulă, zona membranară şi condiţiile funcţionale. Aceste subunităţi pot fi *incluse* sau de *suprafaţă*. Proteinele incluse traversează complet membrana, au o zonă centrală hidrofobă şi două zone hidrofile pe feţele externă şi, respectiv, internă ale membranei.

Ele sunt caracterizate printr-o mobilitate în general redusă în sens lateral. Sunt însă capabile de mişcări de „bobbing" (transversale), limitate în măsura ancorării lor de faţa internă a membranei (pe citoschelet). *Proteinele de suprafaţă* sunt, în schimb, foarte active şi au o mare mobilitate laterală, fiind capabile să se deplaseze pe distanţe apreciabile. Mişcarea lor este controlată metabolic. Această structură este delimitată de două zone de un interes funcţional covârşitor (fig. 2.12):

– *învelişul celular (glicocalix)*, situat la exteriorul membranei celulare şi format din glicoproteine şi glicolipide (vezi mai sus), care alcătuiesc o adevărată „atmosferă pericelulară", delimitând un „micromediu" dispus între celula propriu-zisă şi mediul extracelular;

– *citoscheletul membranar*, format din proteine dispuse şi interconectate pe suprafaţa internă a stratului bilipidic. Aceste proteine, în majoritatea lor cu caracter contractil (spectrină, actină), constituie o zonă de ancorare atât pentru unele proteine incluse în membrană, cât şi pentru sistemele contractile celulare. Rolul funcţional al zonei abia începe a fi descifrat dar, de exemplu, se presupune că aici ar avea loc procese de fosforilare şi defosforilare, cu consecinţe funcţionale asupra unor procese dinamice celulare, cum ar fi fagocitoza, emiterea de pseudopode etc.

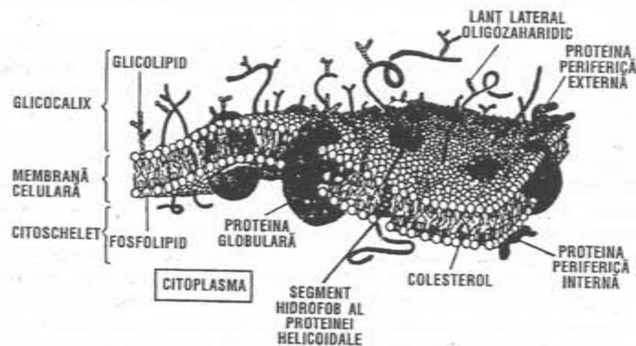


Fig. 2.12. Reprezentare schematică tridimensională a structurii membranei celulare.

2.3.3. TRANSPORTUL PRIN MEMBRANE BIOLOGICE

Oricare ar fi modul de existenţă al celulelor (solitar sau grupate în ţesuturi), acestea au schimburi permanente şi bidirecţionale cu mediul în care trăiesc.

Expresia funcţională a transportului prin membrane a fost definită cu termenul de *permeabilitate selectivă*. Noţiunea defineşte permeabilitatea restrânsă a stratului lipidic care permite trecerea doar a moleculelor liposolubile, iar proteinele inserate în stratul bilipidic îi conferă caracterul de selectivitate.

Proteinele acţionează în calitate de:

1. canale sau pori pentru variaţi ioni;
2. transportori specifici pentru unii metaboliţi (aminoacizi, monozaharide etc.);
3. pompe care cresc (K^+) sau scad concentraţia intracelulară (Na^+, Ca^{2+}) în mod preferenţial pentru anumiţi ioni.

Permeabilitatea selectivă a membranei realizează o compoziţie net diferită a mediului intracelular faţă de a lichidului extracelular.

2.3.3.1. Tipuri de transport prin membrane

Apreciind din punctul de vedere al substanţelor care sunt transportate (ioni sau molecule mici sau chiar particule), se disting sisteme de microtransfer şi macrotransfer prin membrane.

Ionii şi moleculele mici trec cu adevărat prin membrană, foarte rar prin bistratul lipidic, cel mai frecvent prin intermediul proteinelor intrinseci. Macromoleculele pot trece cu un fragment de membrană, deoarece sunt transportate în vezicule ce se desprind din plasmalemă.

În cadrul sistemelor de microtransfer membranar, un *criteriu* bine stabilit de diferenţiere a modalităţii de realizare este *consumul de energie*. Din acest punct de vedere, se disting două tipuri de transport:

• *transportul pasiv*, care se realizează fără consum de energie rezultată din metabolismul celular, substanţele străbătând membrana conform gradientului de concentraţie (pentru substanţele neîncărcate electric) sau electro-chimic pentru ioni;

• *transportul activ* se realizează cel mai frecvent împotriva gradientului de concentraţie sau electro-chimic şi de accea se produce cu consum de energie metabolică.

Foarte frecvent fluxurile ionice transmembranare sunt rezultatul ambelor tipuri de transport. Majoritatea substanţelor sunt transportate datorită proteinelor din structura membranei. După numărul speciilor de substanţe transportate se pot distinge:

• *sisteme de unitransport* – care transportă prin membrană o singură substanţă;

• *sisteme de cotransport* – realizează transportul unei substanţe cuplat cu al alteia, sau chiar transportul cuplat al mai multor substanţe. În acest caz se distinge transferul „simport", când transportul celor două substanţe sau al mai multor substanţe se realizează în acelaşi sens, şi „antiport", când transferul celor două substanţe se realizează în sens diferit (fig. 2.13).

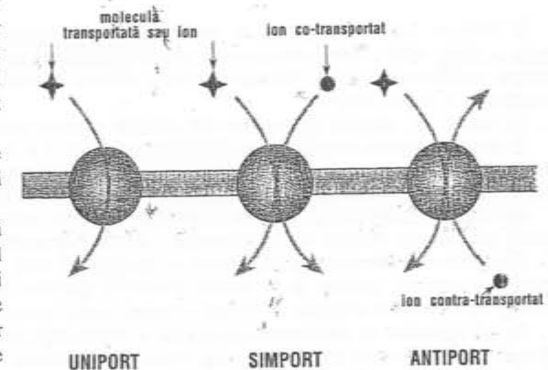


Fig. 2.13. Modalităţi de funcţionare a proteinelor membranare cu rol de transportor (după Pacock şi Richards).

Transportul pasiv. Substanțele liposolubile și ionii de talie mică pot traversa membranele biologice în sensul gradientelor.

Se disting următoarele tipuri de transport pasiv:

- difuziunea simplă;
- difuziunea facilitată.

Difuziunea simplă. Trecerea substanțelor prin membranele celulare fără intervenția vreunei molecule din structura acestora depinde de solubilitatea substanțelor respective. Astfel, particulele neutre din punct de vedere electric sau non-polare, cum ar fi O_2, CO_2 și acizii grași, fiind foarte liposolubile, pot traversa facil membranele celulare. Viteza de trecere a acestor substanțe prin membrane este direct proporțională cu solubilitatea în lipide a substanței transportate. Totuși, pentru ca aceste substanțe liposolubile să treacă prin membrană, este necesară o forță care să acționeze. Această forță este generată de diferențele de concentrație între cele două compartimente separate prin membrană (diferența de potențial electric este implicată minor, fiind vorba de molecule cu polaritate redusă).

Difuziunea în sensul gradientului de concentrație. Toate moleculele dintr-un mediu fluid, lichid sau gazos sunt într-o continuă mișcare aleatorie (agitație termodinamică). Energia termică se manifestă atunci când mediile în cauză au o temperatură deasupra celei de zero absolut. În aceste circumstanțe, moleculele intră în coliziune, căpătând o mișcare de recul, asemănător bilelor de biliard în mișcare, realizându-se amestecul acestora. Acest amestec aleator al moleculelor poartă numele de *difuziune*. Coliziunea dintre moleculele dintr-un mediu este cu atât mai probabilă și, deci, cu atât mai mare, cu cât concentrația acestora este mai mare.

Dacă două soluții separate de o membrană sunt de concentrație diferită, se creează un gradient de concentrație sau „gradient chimic" între cele două compartimente. În condițiile instalării acestui gradient, coliziunea dintre molecule este mult mai frecventă în compartimentul mai concentrat decât în cel diluat, încât un număr mai mare de molecule din compartimentul mai concentrat trece în cel mai diluat decât în sens invers (fig. 2.14).

Deci, deși în ambele compartimente moleculele sunt antrenate în mișcări aleatorii, se creează o forță care realizează un flux net prin difuziune a particulelor din sectorul mai concentrat spre cel mai diluat. Diferența de molecule care trec între cele două compartimente, măsurată în flux de substanță (molecule), realizează un proces de difuziune netă și continuă până când concentrația din cele două compartimente devine egală. În aceste circumstanțe, agitația termică se manifestă în continuare, dar numărul de molecule care părăsesc un compartiment este egal cu numărul de molecule care vin din celălalt compartiment și se instalează o „stare de echilibru", în care fluxul net de particule devine nul.

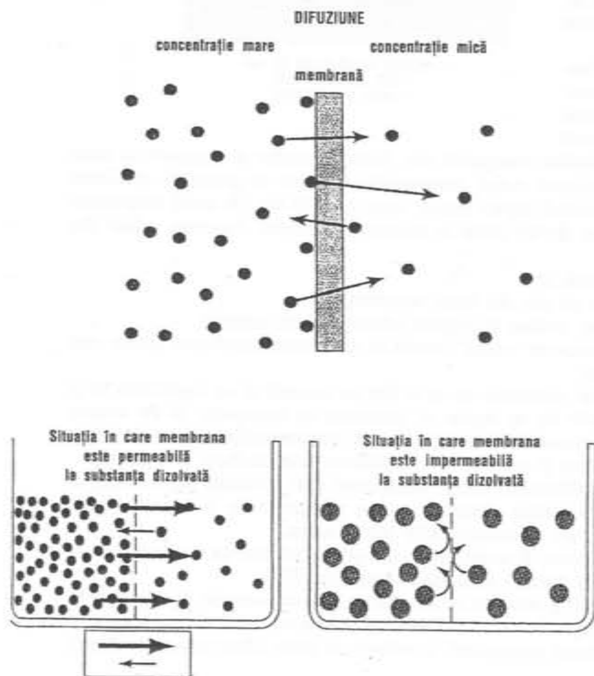


Fig. 2.14. Schema fenomenului de difuziune prin membrană (după Sherwood – modificată).

Schimburi în gradient electric. Multe substanțe din lichidele organismului se găsesc în stare disociată (cationi – particule încărcate pozitiv, și anioni – particule încărcate negativ). Mișcarea ionilor în și între diferitele compartimente ale organismului depinde de încărcarea electrică a acestora, știut fiind faptul că particulele încărcate electric identic se resping, iar cele care au încărcare electrică diferită se atrag. Dacă între două regiuni din organism există diferențe de sarcini electrice, atunci cationii (ioni încărcați pozitiv) se vor deplasa spre zonele mai bogate în sarcini negative și, invers, anionii se vor deplasa spre zonele electropozitive. Această diferență de încărcare electrică între diferitele părți ale organismului realizează un „gradient electric" în care se deplasează ionii în tendința de instalare a „stării de echilibru" (fig. 2.15.).

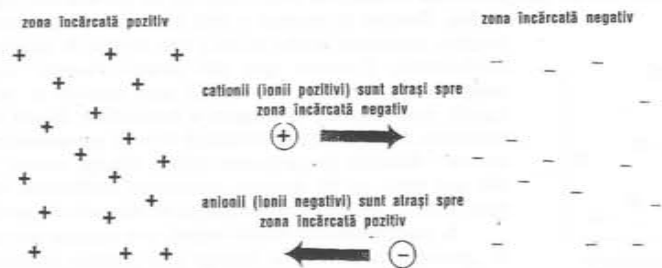


Fig. 2.15. Difuziunea ionilor în mediu cu zone de încărcare electrică (după Sherwood).

Existența concomitentă a unui gradient electric și a unui gradient chimic asigură deplasarea substanțelor în sensul gradientului electro-chimic. Difuziunea conform gradientului electro-chimic este deci legată de forțele electrice generate de diferența de potențial de o parte și de alta a membranelor celulelor vii.

Difuziunea, fiind un proces care este rezultat al agitației termice a particulelor dintr-un mediu fluid (lichid sau gazos), se produce în tendința realizării unei stări de echilibru, adică a egalizării concentrației substanțelor (polare sau nepolare) de o parte și de alta a membranei.

Transportul substanțelor prin proces de difuziune nu depinde însă numai de solubilitatea acestora, ci și de mărimea moleculei transportate, ca, de altfel, și de grosimea membranei prin care se realizează transportul.

Ținând cont de acești factori, Fick a calculat viteza de difuziune pentru o anumită specie de moleculă (legea I Fick), care precizează că aceasta este direct proporțională cu gradientul transmembranar al substanței și cu coeficientul de difuziune (care depinde de mai mulți factori, inclusiv solubilitatea și mărimea moleculei) și invers proporțională cu grosimea membranei.

$$\mu = \Delta (c_e - c_i) / X,$$

unde

μ = viteza de difuziune;
Δ = coeficientul de difuziune;
X = grosimea membranei;
c_e = concentrația substanței în mediul extracelular;
c_i = concentrația substanței în mediul intracelular.

Raportul Δ/X definește permeabilitatea membranei pentru substanța în cauză.

Osmoza. Agitația termică se aplică în aceeași măsură și moleculelor de apă dintr-un fluid, așa încât apa poate trece printr-un proces analog celui descris pentru difuziunea solvitului (fig. 2.16).

În mod normal, în stare de echilibru trecerile moleculelor de apă dintr-un sens în celălalt sunt echivalente, încât fluxul net al moleculelor de apă este nul. Numai astfel volumul celular rămâne constant. În anumite condiţii poate să apară o diferenţă de „concentraţie" transmembranară, în sensul că de o parte şi de alta a membranei există o diferenţă de concentraţie a unor solviţi nedifuzibili, încât apa va fi atrasă din mediul mai puţin concentrat spre mediul mai concentrat. Se creează în aceste condiţii un flux hidric net, care traversează membrana celulară. Acest flux hidric net poartă numele de osmoză.

Fenomenul pur de osmoză poate fi evidenţiat în condiţiile în care soluţii de concentraţie diferită sunt separate de o membrană aşa-zis „ideală" (ferocianura de cupru şi, de ce nu, epiteliul ramului ascendent al ansei Henle), care este impermeabilă pentru solviţi, dar permeabilă pentru solvenţi. Ca urmare, se va produce o deplasare a moleculelor de solvent (apă) prin membrană în compartimentul în care concentraţia solviţilor este mai mare, până se ajunge la starea de echilibru când fluxul net de apă este nul (fig. 2.16).

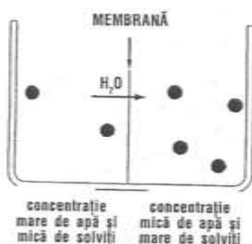


Fig. 2.16. Mecanismul osmozei (după Sherwood).

Acelaşi fenomen se produce şi prin membrane parţial permeabile (celofan, membrana celulei vii etc.) care cuprind în interior soluţii nedifuzibile. Trecerea apei din compartimentul diluat în compartimentul a cărui concentraţie este crescută se realizează datorită unui fenomen de atragere a moleculelor de apă de către particulele din soluţia mai concentrată datorită aşa-numitului *„efect osmotic"* dezvoltat de particulele solvite. Efectul osmotic este cu atât mai mare, cu cât numărul particulelor nedifuzibile este mai mare. Efectul osmotic nu este influenţat de dimensiunile particulelor.

În practica medicală efectul osmotic este exprimat prin noţiunea de „presiune osmotică". Se înţelege prin presiune osmotică forţa care ar trebui aplicată în compartimentul cu soluţie mai concentrată care să fie capabilă să oprească mişcarea moleculelor de solvent (apă) din compartimentul mai diluat în compartimentul mai concentrat. Presiunea osmotică efectivă este deci forţa egală şi de sens opus efectului osmotic dezvoltat de solviţi şi care ar împiedica migrarea solventului.

Teoria cinetică moleculară explică şi osmoza; în soluţia mai diluată moleculele de apă (solvent) prezintă agitaţie moleculară mai mare decât moleculele de apă din soluţia mai concentrată, a căror activitate este diminuată (obstrucţionată) de numărul mare de particule ale solvitului. În realitate, osmoza este o proprietate particulară a apei, însă, în acelaşi timp, ea este şi rezultatul efectului de atragere a moleculelor, dezvoltat de substanţe dizolvate. Potenţialul chimic al apei este mai scăzut într-o soluţie decât al apei pure. Ca urmare, între apa pură şi o soluţie apoasă separate printr-o membrană se va stabili o „diferenţă de potenţial", iar starea de echilibru se va stabili numai în una din situaţiile următoare:

1. se poate realiza o distribuţie liberă a substanţelor solvite; acest proces nu este posibil decât în condiţiile în care substanţele solubile sunt difuzibile, iar membrana este permeabilă;
2. apa poate să treacă prin membrană diminuând diferenţa de potenţial; diluând soluţia; este cazul osmozei pure, când substanţele nu sunt difuzibile;
3. membrana dă posibilitate de deplasare atât apei, cât şi substanţelor solvite, circumstanţe în care concomitent au loc atât procese de difuziune, cât şi de osmoză (fig. 2.17).

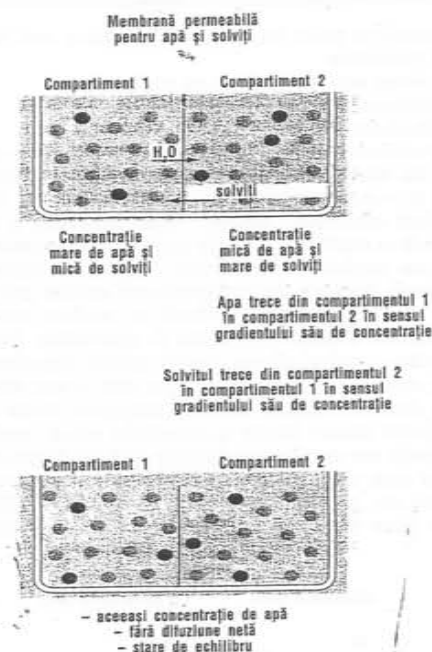
Osmoza are o mare importanţă în fiziologie, întrucât ea dirijează repartiţia apei între mediul intracelular şi cel extracelular şi, în acelaşi timp, între diferitele compartimente ale spaţiului extracelular; spre exemplu între compartimentul intravascular (sângele) şi celelalte compartimente extracelulare (lichidul interstiţial etc.).

Presiunea osmotică (efectul osmotic) a unei soluţii nu depinde, deci, decât de numărul de particule din soluţie (molecule, ioni, micelii coloidale etc.) şi nu de mărimea lor sau de greutatea lor moleculară.

Presiunea osmotică se exprimă în *osmoli* sau *miliosmoli*; 1 Osmol = 1 000 de miliosmoli = efectul osmotic ideal dezvoltat de solviţi şi are valoarea de 22,4 atmosfere.

Efectul osmotic al unui amestec de substanţe dizolvate este egal cu suma efectelor osmotice pentru fiecare substanţă luată separat.

Fig. 2.17. Desfăşurarea concomitentă a fenomenelor de osmoză şi difuziune a solvitului (după Sherwood).



Soluţiile care au aceeaşi presiune osmotică sunt *izoosmotice* sau *izotonice*. În fiziologie, ca, de altfel şi în clinică, este necesar să se cunoască aceste noţiuni, întrucât celulele sunt viabile şi îşi pot desfăşura activitatea numai într-un mediu izoton. Uneori, în practica medicală se folosesc soluţii cu osmolaritate inferioară mediului intern – *hipotonice* – sau cu osmolaritate superioară – *hipertonice*.

Osmolaritatea mediului intern are valoarea de 290 mOsm şi reprezintă o constantă homeostatică care este menţinută printr-un mecanism deosebit de complex – *mecanismul osmotensioreglator*, în cadrul căruia s-au diferenţiat receptori specifici – *osmoreceptori* – prezenţi în regiunea diencefalică a sistemului nervos central.

Difuziunea facilitată. Unele substanţe trec prin membranele celulare tot conform gradientelor de concentraţie şi electro-chimice ca şi în cazul procesului de difuziune simplă, dar cu participarea unui component membranar de natură proteică.

Aceste particularităţi ale difuziunii facilitate sunt deci rezultatul participării la procesul de transport al unui constituent membranar, cel mai adesea de natură proteică. Acesta recunoaşte şi fixează mai mult sau mai puţin specific solvitul, accelerând transportul său. Aceste proteine se comportă ca nişte enzime prezente în membrană, difuziunea facilitată având caracteristici comune cu procesele catalizate enzimatic. Se descriu procese de difuziune facilitată pentru anioni, uree, glicerol etc.; în cazul membranei eritrocitare pentru glucoză; unii aminoacizi se absorb astfel la nivelul membranei diverselor celule din organism etc.

Dinamica procesului de difuziune facilitată ar fi:

• recunoaşterea substanţei de transportat pe una din feţele membranei;
• fixarea substratului de către transportor, analog cu legarea substratului de enzimă;
• următoarea etapă, „neclară din multe puncte de vedere", constă în traversarea membranei, proces care uneori este etichetat prin termenul de translocare.

Toate proteinele transportoare traversează membrana de pe o faţă pe cealaltă şi au capacitatea să-şi modifice conformaţia în aşa fel încât situsurile lor de legare cu substanţa de transportat să fie expuse alternativ pe cele două feţe ale membranei. Caracteristicile funcţionale ale transportorilor depind de natura şi cantitatea de substanţă care este de transportat şi constau în: specificitate, saturabilitate şi competiţie.

– *Specificitatea:* fiecare transportor este diferenţiat pentru transportul unei substanţe sau cel mult al unor substanţe foarte apropiate din punct de vedere chimic. Această particularitate a transportorului participă la conferirea caracterului de selectivitate a permeabilităţii membranare.

– *Saturaţia:* cantitatea de substanţă care poate fi transportată prin membrană într-un interval de timp este limitată. Această limită este cunoscută sub numele de transport maximal (T_m).

Cât timp transportul maximal nu a fost atins, numărul de situsuri acceptoare ocupate de substanţa în cauză este proporţional cu concentraţia substanţei. În aceste circumstanţe, dacă substanţa de transportat va fi în concentraţie superioară, va creşte şi cantitatea transportată în unitatea de timp. Când transportorul este

saturat (s-a atins T_m), adică toate situsurile acceptoare au fost ocupate, debitul de transport al substanței este maximal și nu poate să mai crească, chiar dacă concentrația substanței din amestec crește.

– *Competiția:* în anumite cazuri, substanțele chimice apropiate pot utiliza același transportor pentru a traversa membrana. În aceste circumstanțe, dacă în contact cu transportorul se găsesc mai multe astfel de substanțe, cantitatea substanței transportate în unitatea de timp va fi mai mică decât în situația în care aceasta ar fi fost singură. Astfel, când două sau mai multe specii moleculare utilizează același transportor, capacitatea de transport a fiecărei substanțe se reduce datorită fenomenului de competiție.

Cel mai concludent exemplu de difuziune facilitată îl oferă transportul glucozei în interiorul celulei. Este știut faptul că glucoza este consumată necontenit la nivel celular, creându-se astfel un gradient celulă – lichid interstițial favorabil unui proces de difuziune netă către celulă. Glucoza, fiind însă o moleculă polară, nu poate traversa membrana prin mijloace proprii, așa încât în membrana celulară s-a diferențiat un transportor care poate lega reversibil molecula de glucoză, realizând un proces de difuziune facilitată.

Spre deosebire de difuziunea simplă, care se desfășoară proporțional cu gradientul de concentrație, difuziunea facilitată este limitată în unitatea de timp datorită saturabilității situsurilor de legare a substanței de membrană (fig. 2.18).

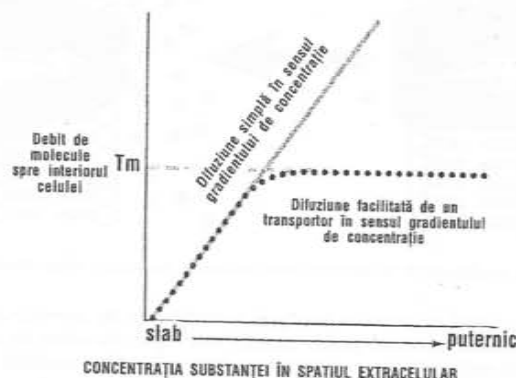


Fig. 2.18. Influența gradientului de concentrație asupra difuziunii simple și facilitate (după Sherwood).

Transportul pasiv al moleculelor hidrosolubile prin membranele celulare. Moleculele hidrosolubile pot traversa membrana celulară cu ajutorul unor proteine membranare care se pot comporta sub formă de canale ionice, transportori sau ionofori.

Canalele ionice: unele proteine integrale din structura membranei celulare pot crea căi hidrofile care traversează membrana sub forma unor canale, permițând astfel trecerea, conform gradientelor, a unor molecule mici sau ioni hidrofili. Existența canalelor membranare a fost dovedită prin utilizarea unor tehnici de electro-fiziologie deosebit de selective, cum ar fi: tehnica potențialului impus; tehnica „patch-clamp".

Fără a intra în detalii de descriere a acestor metode, este de menționat că se lucrează fie pe membrana integrală (tehnica potențialului impus), fie pe fragmente de membrană celulară (patch). Se culege cu ajutorul microelectrozilor potențialul electric transmembranar și se menține la o valoare prestabilită, fluxurile transmembranare de ioni fiind compensate prin injecție de electroni, cu înregistrarea curentului electric respectiv, ce indică valoarea curentului ionic menționat.

Se presupune că există canale ionice selective, „specifice", pentru fiecare specie ionică principală (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-). Până în prezent, au fost izolate și au fost caracterizate canalele de Na^+, K^+ și unele canale de Ca^{2+} și de Cl^-.

Selectivitatea canalelor este determinată de existența unor zone specializate în structura canalului, numite și „filtre de selectivitate", care devin permeabile („deschis") sau impermeabile („închis") în funcție de anumite condiții extra sau intracelulare (fig. 2.19).

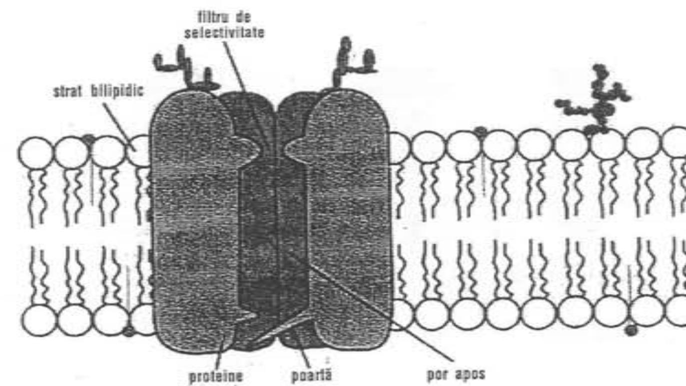


Fig. 2.19. Organizarea funcțională a unei proteine-canal din membrana celulară (după Rhoades și Tanner).

Permeabilizarea sau închiderea canalelor sunt controlate de numeroși factori:
- diferența de potențial dintre cele două fețe membranare – canale voltaj-dependente,
- anumite substanțe exogene sau endogene,
- simple fluctuații conformaționale spontane.

Funcționarea canalelor ionice: ansamblul de funcționare al canalelor ionice din membrana unei celule este responsabil de variațiile de potențial transmembranar și de apariția potențialului de acțiune.

Canalele de sodiu – joacă un rol major în generarea potențialului de acțiune în numeroase celule excitabile, neuronul, fibra musculară striată scheletică și cardiacă etc. Aceste canale, „voltaj dependente", au cel puțin două „filtre" sau „bariere de permeabilitate": m și h (fig. 2.20).

În repaus, bariera „m" este închisă, iar bariera „h" este deschisă. Dacă un stimul determină o depolarizare limitată a membranei se produce deschiderea barierei „m" și Na^+ intră în celulă datorită gradientului transmembranar, accentuând fenomenul de depolarizare. Această depolarizare deschide la rândul ei alte canale de Na^+ voltaj-dependente și așa mai departe, trecând potențialul de membrană din domeniul valorilor negative înspre sau chiar în domeniul pozitiv. Intrarea Na^+ se oprește prin închiderea automată a barierei „h". Analizându-se cinetica fluxurilor ionice prin canalele membranare s-a ajuns la concluzia că fiecare canal odată activat rămâne deschis un anumit interval de timp după care se închide automat.

După închiderea canalelor de Na^+, potențialul de membrană revine progresiv la valoarea sa de repaus ca urmare a refluxului de K^+ prin canale voltaj-dependente, a difuziunii spre citoplasmă a ionilor de Na^+ pătrunși și a activității pompei de Na^+ și K^+, care restabilește diferența de concentrație a acestor ioni de o parte și de alta a membranei.

Canalele de potasiu – prezente mai ales în membrana celulelor așa-zis „excitabile", prezintă particularități de la o specie la alta. Se descriu canale de K^+ care participă la depolarizare și canale care intervin în procesul de repolarizare. Unele canale de K^+ au deschiderea maximală în momentul în care canalele de Na^+ se închid.

Canalele de calciu – se găsesc în membrana unor celule la care potențialul de acțiune odată instalat trebuie menținut o perioadă mai îndelungată. Ele se deschid de obicei la o valoare mai ridicată a

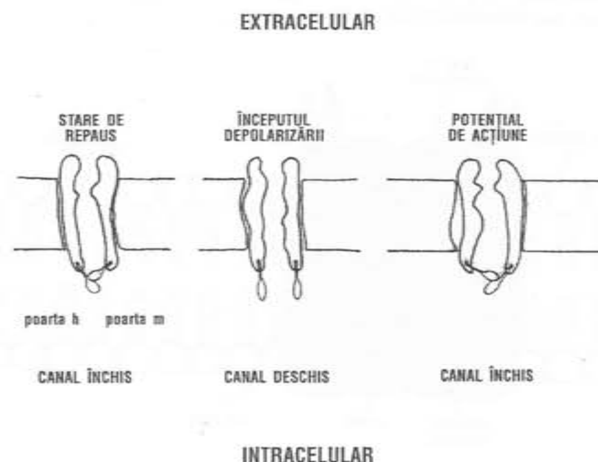


Fig. 2.20. Cinetica funcțională a canalului de sodiu voltaj-dependent (după Pacock și Richards).

potențialului membranar. În celula musculară netedă potențialul de acțiune este rezultatul activării și inactivării numai a canalelor de Ca^{2+} și de K^+.

În unele situații, când canalul face parte dintr-un ansamblu molecular complex conținând o subunitate de recunoaștere (receptor), deschiderea sa poate fi declanșată de cuplarea semnalului chimic din mediul extracelular (mediator chimic, hormon etc.) cu receptorul. În acest mod, după cuplarea mesagerului cu receptorul, canalul ionic din complexul receptor – canal ionic se deschide și au loc fluxurile ionice caracteristice stării de excitație celulară, uneori și cu deschiderea unor canale voltaj-dependente generatoare de potențial de acțiune (fig. 2.21).

Transportori și ionofori. Termenul de difuziune facilitată este bazat pe observația că transportul prin difuziune pasivă și evidentă ajunge la rate care nu pot fi explicate ca un fenomen de difuziune simplă, în sensul că fluxul solviților nu se derulează de manieră liniară. De aceea, transportul mediat de transportori este în mod obișnuit mai complex decât difuziunea facilitată.

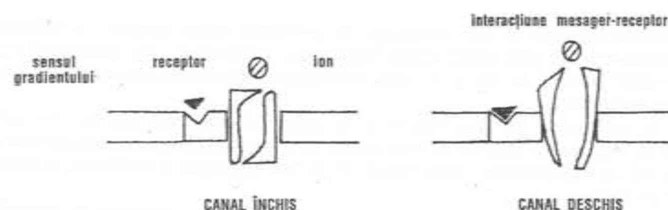


Fig. 2.21. Schema de funcționare a unui canal ionic receptor-operat (după Pacock și Richards).

Un *transportor* (carrier) poate fi definit operațional ca o proteină membranară care leagă (fixează) un ion de o parte a membranei, moment în care își schimbă conformația spațială, iar după ce eliberează substratul de cealaltă parte a membranei revine la starea inițială cu posibilitatea de a relua ciclul.

Transportorii fac oficiul de trecere a substanțelor de o parte în cealaltă a membranei întrucât ei realizează o cavitate hidrofilă mărginită de proteină membranară în timp ce exteriorul este lipofil (fig. 2.22).

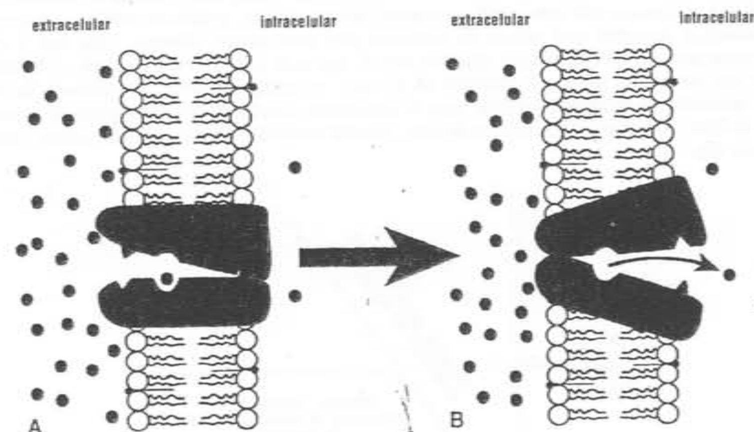


Fig. 2.22. Schema simplificată de funcționare a unui transportor membranar (după Rhoades și Tanner).

Ionoforii sunt transportori membranari endogeni (naturali) sau de proveniență exogenă (artificiali) care măresc permeabilitatea membranară pentru anumiți ioni. Spre deosebire de transportori, care sunt proteine integrale, ionoforii realizează transportul transmembranar datorită posibilității de a realiza deplasarea în suveică dinspre fața externă spre cea internă și viceversa, prin membrana celulară. Valinomicina se consideră a fi ionofor de K^+, întrucât crește permeabilitatea membranară pentru acest ion, iar gramicidina ar fi ionofor pentru ionul de sodiu.

Aceste substanțe cu afinitate mare pentru anumiți ioni, prin transconformare după ce au fixat ionul, funcționează ca o navetă transmembranară sau se pot asocia în vederea realizării unor adevărate punți hidrofile transmembranare facilitând difuziunea substanței.

Rata de transport la nivelul unei celule al acestor sisteme de transportori depinde de constanta de afinitate a lor pentru substanța transportată și de densitatea acestora în membrana celulară.

Interpretările foarte apropiate ale mecanismului de transport pasiv prin canale ionice și transportori și ionofori au condus către studii care au scos în evidență că cele două modalități de transport se deosebesc în fond prin viteza cu care se realizează transportul. Este vorba probabil de un aspect gradual al procesului și, de aceea, canalele ionice și transportorii transmembranari sunt discutați împreună.

Transportul activ. Procesele de transport activ sunt capabile să concentreze o substanță într-unul din compartimentele organismului sau să realizeze o mișcare în direcție inversă proceselor de difuziune. Toate tipurile de transport activ prezintă o caracteristică comună, și anume generarea fluxului net al particulelor se realizează cu „consum obligatoriu al unei părți din energia totală a sistemului". Dacă energia consumată nu este regenerată, transportul se oprește în momentul în care energia sistemului este diminuată, până la punctul de echilibru termodinamic. Condiția „sine qua non" pentru derularea procesului de transport activ este cuplarea directă sau indirectă între mecanismul de transport și metabolismul celular.

În organismele vii energia necesară transporturilor active este reînnoită permanent datorită metabolismului substanțelor energetice. De altfel, în momentul inițierii sau al intensificării procesului de

transport activ se produce şi o creştere a ratei metabolismului energetic şi invers în condiţiile scăderii proceselor de transport activ.

O altă caracteristică a transporturilor active este că se pot realiza împotriva gradientelor de potenţial electro-chimic.

În ultimul timp se descrie şi un alt tip de transport activ, denumit „translocaţie în grup", în cadrul căruia are loc o modificare biochimică a solvitului.

Transportul activ interesează un mare număr de ioni; reacţia energetică care îl realizează are ca sursă de energie ATP. În cadrul acestei reacţii, o ATPază serveşte ca intermediar comun pentru cele două procese: hidroliza ATP şi transportul ionului. Energia rezultată din hidroliza ATP se poate cupla cu proteina transportoare în două moduri:

• direct, în cazul transportului activ primar;
• indirect, utilizând şi gradientul de concentraţie ionică dintre compartimentele separate prin membrană, în cazul „transportului activ secundar".

Transportul activ primar. Transportul activ primar se realizează de către o proteină care, în acelaşi timp, are şi rol de enzimă ce hidrolizează substratul energetic (de obicei ATP). În cursul acestui proces de hidroliză a ATP, proteina-enzimă se fosforilează, moment în care îşi modifică fie afinitatea situsului de legare a ionului, fie conformaţia. În ambele cazuri, autofosforilarea antrenează o asimetrie de deplasare a substanţelor transportate prin membrană.

S-au identificat mai multe astfel de proteine-enzime transportoare. Toate au activitate ATPazică şi participă la transportul activ al ionilor.

Na^+,K^+-ATPaza este prezentă în plasmalema celor mai multe celule animale, dar şi în membrana unor celule vegetale. Ea se comportă ca o adevărată „pompă de Na^+,K^+" ce transportă Na^+ în afara celulei şi K^+ în celulă, realizând în repausul celular o concentraţie foarte mare a Na^+ în afara celulei şi a ionului de K^+ în interiorul acesteia. Deşi ascunde încă necunoscute, Na^+,K^+-ATPaza este cea mai bine caracterizată dintre aceste tipuri de enzime. Na^+,K^+-ATPaza este alcătuită din două subunităţi mari (alfa) care străbat membrana şi două subunităţi (beta) care sunt expuse la exteriorul celulei; este deci un tetramer (fig. 2.23).

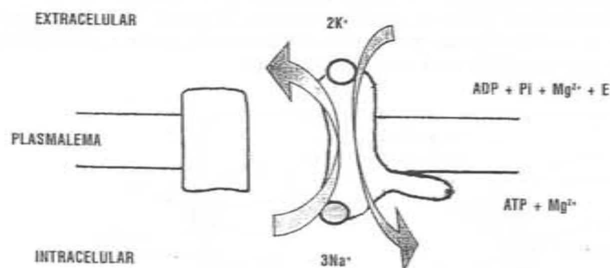


Fig. 2.23. Reprezentare schematică a Na^+,K^+-ATPazei.

Fiecare unitate funcţională prezintă un situs de fosforilare cu activitate ATPazică, trei situsuri de legare a ionilor de Na^+, două situsuri pentru legarea ionului de K^+ şi un situs de fixare a ouabainei (glicozid cardiac).

Prezenţa aproape ubicuitară şi funcţionarea necontenită în organismele animale face ca peste 1/3 din ATP consumat de un organism animal în repaus să fie folosit în acest proces. În timpul unui ciclu de funcţionare, pompa transportă în exterior „$3Na^+$" şi introduce în celulă „$2K^+$".

Etapele ciclului încep cu activarea situsului enzimatic, urmată de hidroliza ATP cu fixarea a trei ioni de sodiu ce ocupă siturile specifice. Pompa fixează radicalul fosfat şi îşi schimbă conformaţia. În etapa următoare, ionii de Na^+ sunt eliberaţi şi ATP eliberează energie prin hidroliză în ADP şi radical fosfat.

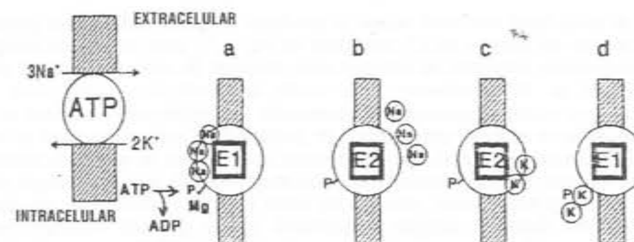


Fig. 2.24. Reprezentarea ciclului de activitate a Na^+,K^+-ATPazei (după Greger şi Windhorst).

Ultima etapă cuprinde fixarea a doi ioni de K^+ din exteriorul celulei, urmată de transportul lor în citosol, ca urmare a unui alt proces de transconformare. În această etapă se eliberează şi radicalul fosfat de către pompă, aceasta fiind capabilă să-şi reia ciclul (fig. 2.24).

Ca^{2+}-ATPaza este prezentă sub două forme majore, una în plasmalemă şi cealaltă în membrana reticulului endoplasmic, dar şi în alte membrane.

H^+,K^+-ATPaza din celulele mucoasei gastrice pompează H^+ în afara celulei şi introduce K^+ în celula oxintică gastrică.

H^+-ATPaza - „pompa protonică", este mai bogat reprezentată în membrana celulară a tubului urinifer, în membrana mitocondrială şi în membrana lizozomilor, unde serveşte la sinteza ATP din ADP şi acid fosforic, deci este o ATP-sintetază.

Transportul activ secundar. Fenomenele de transport activ primar realizează şi menţin diferenţe de potenţial electro-chimic. Transportul activ secundar reprezintă baza transportului activ a numeroşi ioni, a glucozei, a unor aminoacizi etc. Acest proces este posibil întrucât, odată cu ionul transportat activ la transportor, se poate cupla un alt solvit. Acest ansamblu poartă numele de ansamblu „port". Dacă transportul solvitului se realizează în acelaşi sens cu ionul procesul este etichetat drept „cotransport" sau „simport", iar dacă solvitul este transportat în sens invers ionului se realizează un „contratransport" sau „antiport". Astfel, glucoza, unii aminoacizi etc. sunt transportaţi în celulă secundar transportului activ de Na^+ (simport), iar ionii de calciu sunt îndepărtaţi din citosol şi printr-un transport secundar ionului de sodiu (antiport) (fig. 2.25).

Mecanismele proceselor de transport activ secundar sunt diferite faţă de transportul activ primar. Diferenţa majoră constă în faptul că în cazul transportului activ secundar energia este furnizată de gradientul de concentraţie. Gradientul

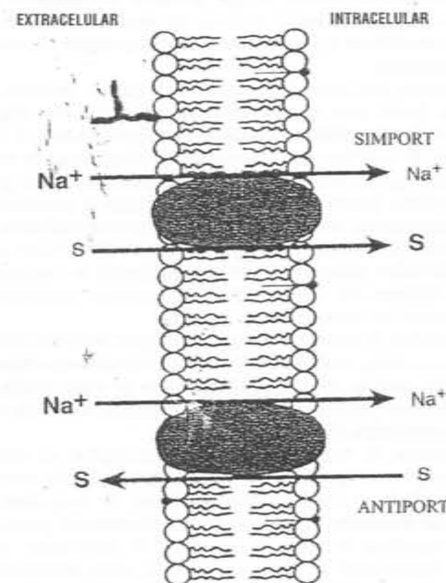


Fig. 2.25. Modurile de cuplare cu transportul sodiului a transportului unei alte substanţe în regim de transport activ secundar (după Pacock şi Richards).

electro-chimic al ionului de sodiu între exteriorul celulei şi interiorul acesteia, realizat prin procesul de transport activ primar al acestui ion (pompa Na,K), reprezintă un mijloc de înmagazinare de energie care poate fi utilizată pentru funcţionarea sistemelor de transport activ secundar. În acest sens, este de subliniat faptul că inhibarea producerii de ATP (ouabaina) într-o celulă determină într-o primă fază oprirea transportului activ al sodiului cu scăderea consecutivă a gradientului transmembranar al ionului de sodiu, urmate de oprirea transportului activ secundar care depinde de gradientul de sodiu drept sursă de energie. Trecerea ionilor şi, în special, a ionului de Na^+ din compartimentul în care acesta se găseşte în concentraţie crescută (cu nivel energetic crescut) în compartimentul cu concentraţie scăzută (nivel de energie coborât) furnizează energie pentru realizarea transportului activ al altui solvit împotriva gradientului său (transport activ secundar). Este de reţinut faptul că energia înmagazinată într-un gradient transmembranar de concentraţie ionică poate, de asemenea, să servească la sinteza de ATP din ADP şi radical fosfat. Spre exemplu, transportul de electroni în lanţul fosforilărilor oxidative mitocondriale produce un gradient de concentraţie a protonilor (H^+) de o parte şi de alta a membranei mitocondriale. În aceste circumstanţe, deplasarea ionilor de hidrogen în sensul gradientului, strict la nivelul proteinei numite ATP-sintetază, furnizează energie pentru sinteza de ATP (proces de fosforilare oxidativă).

Similar proceselor de difuziune facilată şi proceselor de transport activ primar şi în cazul transportului activ secundar, legarea solvitului de transportat de proteina transportoare reprezintă o etapă obligatorie. Acest transportor proteic prezintă o serie de proprietăţi particulare, cum ar fi specificitatea chimică şi saturaţia situsurilor de legare pentru substanţa de transportat. Specificitatea chimică îi permite proteinei transportoare să realizeze transportul numai al unei substanţe date, iar saturaţia situsurilor de legare îi plafonează viteza maximă de transport.

Proteina din cadrul sistemului de transport activ secundar mai are şi un situs de legare a unui ion alături de situsul de legare a substanţei de transportat. Cel mai frecvent, proteina transportoare leagă ionul de sodiu, dar şi anionii bicarbonic sau clor şi ionii de potasiu pot fi legaţi în cursul procesului de transport activ secundar.

Legarea ionului de proteina transportoare în cadrul sistemului de transport activ secundar produce modificări comparabile cu cele ce apar în cadrul sistemului de transport activ primar, şi anume:

• fie modificarea afinităţii situsului ce leagă substanţa de transportat prin proces activ secundar;
• fie o modificare a vitezei prin care transportorul proteic deplasează situsul de legare de pe o faţă pe alta a membranei.

În derularea procesului de transport activ primar, proteina transportoare suferă o modulare covalentă ca rezultat al fixării unui radical fosforilat ce provine din degradarea ATP. În cazul transportului activ secundar, proteina transportoare suferă o modificare alosterică ca urmare a fixării ionului.

Între Na^+,K^+-ATPaza şi transportorul care leagă ionul de sodiu în cadrul sistemului de transport activ secundar există legături indirecte foarte importante. Realizarea gradientului de concentraţie între exteriorul şi interiorul celulei pentru ionul de sodiu, ca urmare a proceselor de transport activ primar, reprezintă un mijloc de înmagazinare de energie care poate servi la realizarea fenomenelor de transport activ secundar. Deci, energia utilizată pentru realizarea procesului de transport activ secundar provine în mod indirect din procesele metabolice intracelulare, întrucât gradientul de concentraţie a fost realizat prin scindarea ATP de către Na^+,K^+-ATPaza. De aceea, inhibarea proceselor metabolice generatoare de ATP este urmată şi de oprirea proceselor de transport activ secundar.

Recapitulând, în cadrul proceselor de transport activ secundar, ionul de sodiu se deplasează întotdeauna din mediul extracelular, unde se găseşte în concentraţie foarte ridicată, în interiorul celulei, unde concentraţia sa este scăzută, deci în sensul gradientului său de concentraţie, în timp ce substanţa de transportat este deplasată împotriva gradientului său de concentraţie, adică din compartimentul cu concentraţie scăzută în cel în care concentraţia este ridicată.

Prin procese de transport activ secundar cuplate cu ionul de sodiu sunt transportate numeroase substanţe organice dar şi unii ioni. Astfel, acizii aminaţi sunt transportaţi în acest mod în majoritatea celulelor, realizându-se concentraţii intracelulare de două până la douăzeci de ori superioare lichidului extracelular. Un mecanism similar este utilizat de enterocit pentru transportul glucozei. Transportul glucozei din lumenul intestinal în sânge se realizează în două etape. Astfel, din lumenul intestinal în enterocit glucoza este transportată în cuplu cu ionul de sodiu realizându-se concentrarea acesteia în celulă. Din enterocit glucoza este transportată în lichidul interstiţial al viiozităţii de către o altă proteină transportoare,

dependentă de concentraţia extracelulară a ionului de sodiu, prezentă la nivelul regiunii latero-bazale a membranei celulare (fig. 2.26).

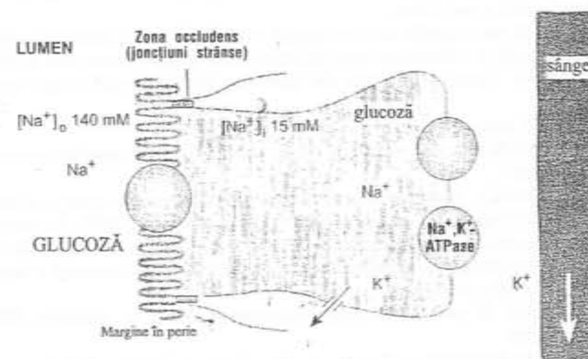


Fig. 2.26. Absorbţia intestinală a glucozei (după Pacock şi Richards).

Un exemplu de transport activ secundar pentru ioni suficient de frecvent întâlnit îl oferă ionul de calciu. Este cunoscut faptul că foarte multe celule posedă în membranele lor ATPază de Ca^{2+} care asigură extruzia din citosol a ionului de calciu prin transport activ primar. Transportul transmembranar al ionului de calciu se realizează prin numeroase membrane şi prin mecanism activ secundar datorită prezenţei unei proteine care asigură contratransportul ionilor de sodiu şi, respectiv, de calciu. Această proteină utilizează deplasarea ionilor de sodiu în celulă în virtutea gradientului de concentraţie pentru a pompa ionul de calciu din citosol în afara celulei prin mecanism activ secundar (fig. 2.27).

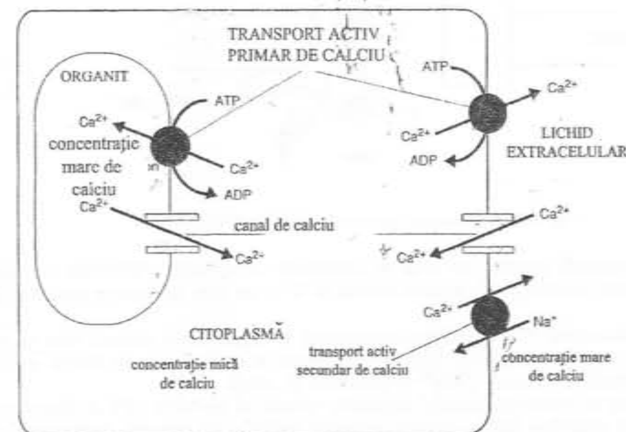


Fig. 2.27. Schema simplificată a principalelor fluxuri celulare de calciu (după Vander şi colab.).

2.3.3.2. Transportul macromoleculelor

Macromoleculele sunt transportate cu totul excepţional direct prin membrană. La organismul uman acest tip de transfer se descrie în cazul membranei reticulului endoplasmatic pentru proteinele sintetizate la nivelul acestei structuri. În marea majoritate a cazurilor, acestea se transportă pe calea veziculelor, fiind posibile următoarele eventualităţi: endocitoza, exocitoza şi transcitoza.

Endocitoza constă în transportul unor substanţe din mediul extracelular în interiorul celulei cu ajutorul unor vezicule formate din membrana celulară. În funcţie de natura substanţei transportate, endocitoza se prezintă sub formă de:

- *fagocitoză* – proces prezent în toată scara animală, la om, cu importanţă deosebită în procesele de apărare nespecifică dar şi în îndepărtarea celulelor îmbătrânite. Constă în introducerea pe calea veziculelor a unor particule din mediul extracelular în celulă;
- *pinocitoză* – constă în introducerea pe calea veziculelor în interiorul celulei de conţinut lichid (pinein = a bea) din mediul extracelular. Pinocitoza se poate realiza independent de receptori şi mediată de receptori.

Exocitoza reprezintă procesul prin intermediul căruia se produce fuziunea unor vezicule din citoplasmă cu membrana celulară urmată de expulzarea conţinutului veziculei în afara celulei. Se descriu procese de exocitoză în cazul celulelor secretoare şi la nivelul butonului terminal în cazul transmiterii sinaptice (fig. 2.28).

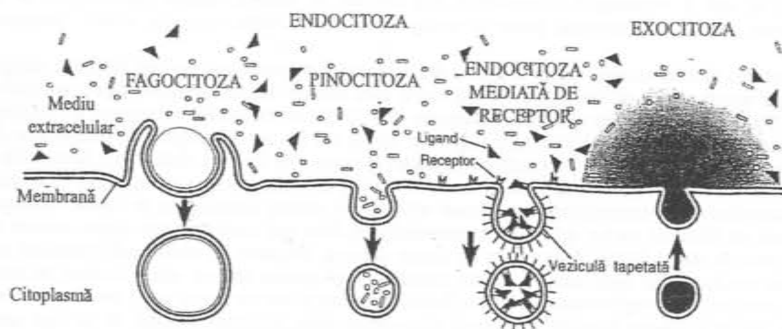


Fig. 2.28. Modalităţi de macrotransfer de substanţă prin membrana celulară (după Pacock şi Richards).

Transcitoza este procesul de transport al unor substanţe pe calea veziculelor care, formate la nivelul polului apical sau bazal al celulei, traversează ca atare citoplasma şi deversează conţinutul la polul opus al celulei. Acest proces este mai activ la nivelul celulelor endoteliale din structura capilarelor sanguine.

2.3.3.3. Transportul prin membrane şi permeabilitatea membranară

În funcţie de posibilităţile de traversare a membranelor de către anumiţi solviţi sau solvenţi, se diferenţiază gradul de permeabilitate al acestora. Astfel, aşa-numitele membrane ideale sunt permeabile pentru apă şi impermeabile pentru substanţele solvite. Membrana celulară izolată este permeabilă pentru: apă, electroliţi, cristaloizi şi este impermeabilă pentru macromolecule, ea comportându-se ca o „sită moleculară". Permeabilitatea selectivă a membranei celulare face ca distribuţia ionică la starea de echilibru să fie asimetrică, realizându-se aşa-numitul „echilibru Donnan".

Elaborat teoretic de către Gibbs şi confirmat experimental de către Donnan, echilibrul ionic care se stabileşte de o parte şi de alta a unei membrane cu permeabilitate selectivă în cazul în care în unul din compartimente se găseşte un macroanion nedifuzibil realizează distribuţia asimetrică a ionilor liberi difuzibili. Deci, dacă membrana „M" cu permeabilitate selectivă separă compartimentul „a", în care se găseşte o soluţie de KCl (Cl^- + K^+), de compartimentul „b", cu soluţie de KCl (Cl^- + K^+) şi o sare de potasiu a unui macroanion (K^+ + X^-) nedifuzibil, ionii difuzibili vor traversa membrana până se ajunge la starea de echilibru (fig. 2.29).

Se ştie că la echilibru:

- fiecare soluţie trebuie să fie electric neutră, adică suma anionilor dintr-un compartiment să fie egală cu suma cationilor din acelaşi compartiment;
- produsul ionilor (anioni şi cationi) difuzibili dintr-un compartiment este egal cu produsul ionilor difuzibili din cel de-al doilea compartiment separat de membrană.

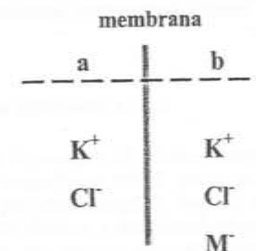


Fig. 2.29. Reprezentare grafică a distribuţiei ionilor între medii cu compoziţie diferită separate de o membrană semipermeabilă.

Deci, în condiţiile în care în unul din compartimente există un anion nedifuzibil, după realizarea stării de echilibru în acest compartiment concentraţia cationului difuzibil va fi mai mare decât concentraţia cationului din celălalt compartiment, iar concentraţia anionului difuzibil va fi mai mare în compartimentul în care nu există anion nedifuzibil. Această stare este cunoscută sub numele de „echilibrul Gibbs-Donnan" şi exprimă faptul că prezenţa unuia sau mai multor anioni nedifuzibili într-unul din cele două compartimente separate de o membrană cu permeabilitate selectivă realizează la echilibru o distribuţie asimetrică a ionilor difuzibili.

Astfel, la echilibru:

- starea de neutralitate este reprezentată:

$$K^+_a = Cl^-_a$$
$$K^+_b = Cl^-_b + M^-_b$$

- iar produsul ionilor difuzibili dintr-un compartiment este egal cu produsul ionilor difuzibili din cel de-al doilea compartiment:

$$K^+_a \times Cl^-_a = K^+_b \times Cl^-_b$$

Deci, $K^+_b > Cl^-_b$ şi, ca urmare:

$$K^+_b > K^+_a \text{ şi } Cl^-_b < Cl^-_a$$

Efectul Gibbs-Donnan este rezultatul, pe de o parte, al permeabilităţii particulare a membranei iar, pe de altă parte, al transportului pasiv. Acest efect poate fi amplificat (crescut) sau diminuat (scăzut) de către procesele de transport activ care pot să menţină concentraţia constantă intracelulară a oricărei specii ionice, chiar dacă el este şi nedifuzibil. Celulele vii conţin o mare cantitate de anioni, în mod deosebit fosfaţi organici şi proteine. Prezenţa acestor anioni în interiorul celulei antrenează următoarele efecte.

Distribuţia anionilor şi cationilor difuzibili între celulă şi mediul extracelular este inegală (asimetrică), chiar în absenţa fenomenelor de transport activ. De altfel această distribuţie inegală a ionilor de o parte şi de alta a membranei conform echilibrului Gibbs-Donnan este unul din factorii care participă la realizarea permanentă a diferenţei de potenţial electric.

Concentraţia cationilor este mai mare în interiorul decât în afara celulei. Situaţia este ceva mai complicată, întrucât procesele de transport activ introduc K^+ în celulă şi expulzează Na^+, în schimb concentraţia H^+ este ceva mai mare în celulă decât în mediul extracelular, de aceea pH-ul intrahematic, spre exemplu, este ceva mai mic (7,2) decât al plasmei (7,4).

Concentrația anionilor difuzibili este mai mică în celulă decât în mediul extracelular, raportul clor intracelular/clor extracelular fiind subunitar.

Celulele animale au în mod permanent tendința de a-și mări volumul datorită consecințelor osmotice generate de concentrația intracelulară mai ridicată decât a mediului extracelular. Acestei tendințe i se opun procesele de transport activ al cationilor, de aceea, atunci când metabolismul celulei este deprimat în mod natural sau artificial (răcire, intoxicație etc.), datorită perturbării proceselor de transport activ, efectele echilibrului Donnan și, deci, efectele osmotice consecutive determină turgescența celulei însoțită de perturbări funcționale și, în ultimă instanță, moartea celulei prin degradarea membranei celulare.

2.3.3.4. Modalități morfologice și funcționale de comunicare intercelulară

Fiecare celulă din organismul uman este diferențiată pentru a îndeplini un rol specific în organism. Pentru ca aceste unități morfologice și funcționale (celulele) să poată contribui la realizarea confortului biologic și social al organismului din care fac parte, ele trebuie să-și coordoneze activitatea, contribuind la orchestrarea funcțională a acestuia. Coordonarea activității fiecărei celule din organism este posibilă numai în condițiile în care acestea pot primi și transmite mesaje de la și, respectiv, la alte celule. Deci, comunicarea intercelulară este esențială pentru controlul și coordonarea activității tuturor celulelor, țesuturilor și organelor din organism în scopul menținerii homeostaziei organismului.

În organismul uman s-au diferențiat câteva posibilități majore prin care informația poate fi transmisă de la o celulă la alta:

- anumite substanțe exogene sau endogene;
- contact direct între citoplasma celulelor vecine prin intermediul joncțiunilor *„gap"*;
- contact direct între membranele celulelor adiacente;
- prin intermediul unor substanțe chimice elaborate de acestea.

Controlul funcțiilor celulare prin semnale extracelulare s-ar putea realiza schematic în următoarele direcții:

- inițierea unor secvențe de procese deja programate, cum ar fi, spre exemplu, demarajul mitozei;
- modificarea amplitudinii și/sau a frecvenței de derulare a unui fenomen ciclic care se desfășoară spontan – activitatea cardiacă, a centrilor respiratori etc.;
- inițierea răspunsului celular. În aceste circumstanțe, răspunsul celular se desfășoară atât timp cât acționează semnalul extracelular și încetează când acesta dispare.

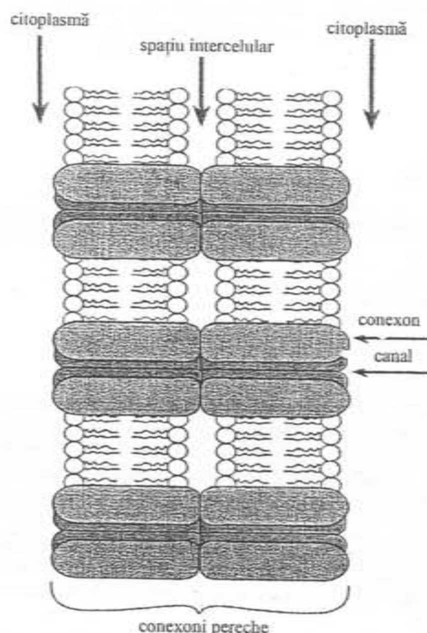


Fig. 2.30. Arhitectura joncțiunilor comunicate (după Rhoades și Tanner).

Comunicarea intercelulară prin intermediul joncțiunilor „gap". În unele țesuturi, celulele comunică direct unele cu altele datorită unor diferențieri membranare numite „joncțiuni *gap*", la nivelul cărora proteine specifice, „conexine", realizează adevărate canale intercelulare (fig. 2.30). Conexina se dispune în membrana celulară într-o manieră particulară, formând o structură numită „conexon". Conexonul este alcătuit din șase molecule de conexină și formează o jumătate de canal. Prin unirea la unul din capete a doi conexoni se generează un canal intercelular între cele două celule adiacente.

Joncțiunile de tip gap sunt funcționale numai în condiții fiziologice. De obicei, atunci când una dintre celulele care prezintă joncțiuni gap cu alte celule adiacente prezintă perturbări funcționale, aceste joncțiuni se închid pentru a izola celula afectată de celulele vecine. Aceste canale intercelulare se închid în circumstanțele menționate ca urmare a creșterii concentrației calciului din citosol sau a scăderii pH-ului din celulele afectate.

Joncțiunile de tip *„gap"* intervin în fiziologia celulelor în care sunt prezente în diverse moduri:

- facilitează fluxuri directe de ioni și chiar de molecule mici între celulele adiacente;
- ca urmare a fluxurilor ionice generate în timpul activării unor celule, semnalul electric este transmis de celula excitată la celulele vecine, așa cum se petrece în miocard, celulele musculare netede și chiar unii neuroni;
- pot cupla funcțional celulele în țesuturile epiteliale unde acestea sunt prezente;
- este posibil ca acest tip de joncțiuni să fie implicat în controlul creșterii și diferențierii celulelor adiacente ca urmare a generării unui mediu intracelular comun.

2.3.3.5. Transportul micromolecular pasiv. Canale ionice

Caracterul hidrofob al matricei lipidice membranare ridică problema modului în care aceasta poate fi traversată de apă și substanțele hidrosolubile fără consum de energie. Există trei categorii de structuri membranare cu rol în transportul pasiv al moleculelor hidrosolubile: *canalele ionice, transportorii* și *ionoforii.*

Canalele ionice: unele proteine integrale din structura membranei pot crea căi hidrofile omogene care traversează membrana ca un tunel, asigurând traiectul apos necesar difuziunii pasive a unor molecule simple sau ioni. Deși până în prezent suntem încă departe de a fi obținut o descriere completă a canalelor ionice membranare sau măcar o identificare a principalelor tipuri, cel puțin câteva specii de canale sunt destul de bine cunoscute, mergându-se până la izolarea proteinei din care sunt formate. Este vorba de canalele de Na^+, K^+ și unele canale de Ca^{2+}. Identificarea și izolarea lor au fost posibile cu ajutorul unor tehnici de microelectro-fiziologie intracelulară, care permit separarea și analiza fluctuațiilor de curent transmembranar determinate de fluxurile ionice specifice transmembranare. Cea mai recentă dintre aceste metode (*„patch-clamp"*) permite determinarea fluctuațiilor de curent dintr-un fragment de membrană conținând un număr limitat de canale (chiar unul singur). Acest fragment este inserat într-un microelectrod de construcție specială, care permite înregistrarea dinamică a fluxurilor ionice printr-un singur canal membranar. Cercetarea canalelor ionice a devenit posibilă și datorită descoperirii unor inhibitori capabili să se lege specific de proteinele membranare ce constituie diverse specii de canale. Astfel, tetrodo-toxina (TTX) și saxitoxina (STX) se fixează specific pe canalele de Na^+, blocând fluxurile transmembranare ale acestui ion. Tetraetilamoniul (TEA) și 4-aminopiridina (4-AP) blochează specific canalele de K^+. Anestezicele locale, de tipul procainei, se fixează specific pe canalele de Na^+. Cu ajutorul acestor liganzi specifici s-a ajuns la izolarea proteinei-canal care, reinserată în membrane artificiale, își păstrează caracteristicile funcționale.

Izolarea și purificarea unor proteine-canal, precum și clonarea lor ulterioară au dus la o mai bună înțelegere a structurii și, evident, a funcționării acestor molecule. Se știe astăzi că aceste proteine sunt organizate subunitar, având domenii multiple: hidrofobe, hidrofile și amfipatice. Domeniile hidrofobe traversează membrana și sunt în general constituite din 22 de aminoacizi. Ele sunt grupate astfel încât formează structuri cilindrice ce delimitează lumenul hidrofil al canalului. Domeniile hidrofile se plasează atât în interiorul cilindrilor ce traversează membrana, cât și la cele două extremități – internă și externă. Au situsuri multiple, ce le permit să interacționeze cu diverși agenți chimici capabili să le moduleze activitatea. Aceste posibilități sunt amplificate prin relațiile stabilite cu glicocalixul și citoscheletul membranar. Domeniile amfipatice, având două fețe, una hidrofobă și alta hidrofilă, traversează membrana, contribuind la structura porului cu exterior hidrofob și interior hidrofil.

Din punct de vedere funcțional, canalele ionice se caracterizează prin selectivitate și permeabilitate. Selectivitatea canalului ionic, capabil să permită doar trecerea unei sau unor anumite specii ionice, se

datorează existenței unei anumite configurații moleculare, a unei așa-zise „bariere de selectivitate". Aceasta, prin dimensiunile, forma și sarcina sa electrică, împiedică migrarea unor specii ionice în favoarea altora.

Permeabilitatea canalului, capacitatea de a asigura un anumit flux ionic, este condiționată de existența unei configurații moleculare tranzitorii cu rol de barieră („*gating mechanism*"). Datorită acestor configurații, canalele nu sunt deschise permanent, ci trec printr-o serie de tranziții închis/deschis. Frecvența și durata deschiderii canalelor sunt controlate de numeroși factori. În funcție de natura acestor factori, se descriu:

a) Canale voltaj-dependente, în structura cărora intră un așa-zis senzor de voltaj care, la atingerea unei anumite diferențe de potențial transmembranar, devine sediul deplasării unor sarcini intracanaliculare și al reorientării unor dipoli ce duc la deschiderea canalului.

b) Canale chimic-dependente, care se deschid în prezența anumitor substanțe endo- sau exogene.

c) Canale chimic-dependente receptor-operate, în a căror structură intră configurații stabile, receptori specifici pentru anumiți agenți chimici cu care se cuplează, modificând tranzitoriu permeabilitatea canalului.

d) Canale mecano-activate, care, sub influența unor factori mecanici (întindere, presiune), trec prin tranziții conformaționale ce le deschid.

e) Canale cu deschidere spontană, în care factorii ce determină tranziția nu sunt cunoscuți.

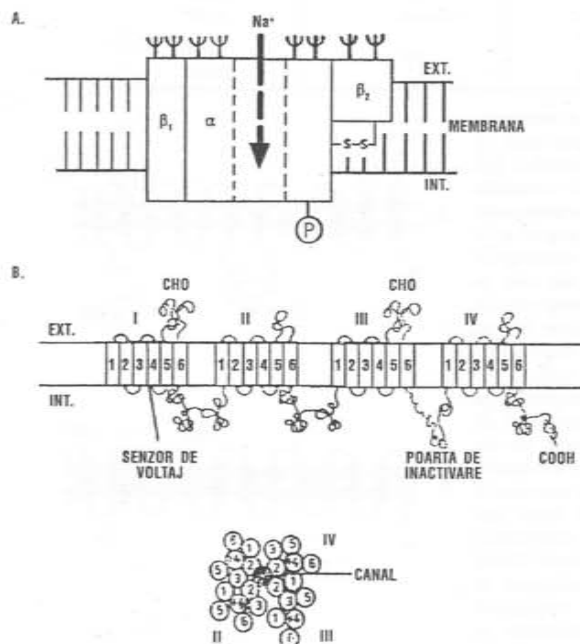


Fig. 2.31. Structura canalului de Na^+ voltaj-dependent (redesenat parțial și modificat după Berne și Levy, 1992). *A:* Topologia subunitară a proteinei-canal. *B:* Structură transmembranară a subunității alfa, văzută paralel desfășurată și perpendicular *(C)* față de planul membranei. Cele patru subunități omoloage (I–IV) sunt formate fiecare din câte șase segmente transmembranare (SI_{1-6}) legate în serie prin lanțuri peptidice hidrofile, de dimensiuni variabile. Canalul este situat în centrul celor patru cilindri (I–IV) reuniți, poziția segmentelor fiind indicată prin cifre.

Pentru o mai bună înțelegere a particularităților structural-funcționale generale ale canalelor ionice, este utilă o trecere în revistă a datelor acumulate până în prezent cu privire la unele tipuri de canale mai bine cunoscute astăzi, cum ar fi canalele voltaj-dependente de Na^+, K^+ și Ca^{2+}.

Canalele de Na^+ voltaj-dependente au fost izolate și aprofundat descrise în membranele neuronale, ale mușchiului scheletic și în organul electric de către Torpedo. Structural, ele reprezintă un complex hetero-trimeric format din trei subunități: alfa (260 kDa), $beta_1$ (36 kDa) și $beta_2$ (33 kDa) (fig. 2.31 *A*). Canalul de Na^+ propriu-zis intră în structura subunității alfa. Aceasta este constituită din patru domenii similare (I–IV), având fiecare câte șase segmente transmembranare legate prin lanțuri hidrofile la exterior și la interior (fig. 2.31 *B*). *Per* ansamblu, se constituie o structură elongată, care traversează membrana de șase ori pentru fiecare domeniu. Dintre cele șase segmente transmembranare, cinci sunt hidrofobe și al șaselea conține la fiecare trei aminoacizi hidrofobi un aminoacid bazic hidrofil, menținut cu consum de forță în interiorul mediului lipidic membranar. Se consideră că acest segment (S_4)

joacă rolul senzorului de voltaj. Domeniul III este legat de domeniul IV printr-un lanț peptidic hidrofil de lungime mai mare, care ar constitui așa-zisa „poartă de inactivare" a canalului. Cele patru domenii se dispun sub forma a patru cilindri transmembranari, care delimitează central canalul de Na^+ (fig. 2.31 *C*). Structura are o formă cilindrică, cu lungimea de 17 nm și diametrul de 4,1 nm. Densitatea acestor canale, chiar în membranele excitabile, nu depășește cifra de $100/\mu m^2$, fiind în general de 10 ori mai redusă decât cea a canalelor de K^+ din aceleași structuri. Filtrul de selectivitate al acestor canale este reprezentat de zona de constricție plasată în 1/4 externă și delimitată de un inel de oxigeni carbonilici electronegativi (resping anionii și atrag cationii), cu un diametru de 0,3 × 0,5 nm.

La extremitățile externă și internă, canalul prezintă dilatații. Structura dilatației externe permite fixarea moleculelor de tetrodotoxină sau saxitoxină, în timp ce dilatația internă este capabilă să recunoască și să fixeze moleculele de procaină și derivați, având efect blocant specific. Pe acest efect se bazează utilizarea procainei ca anestezic local ce întrerupe propagarea potențialului de acțiune în fibrele nervoase senzitive.

Spre deosebire de filtrul de selectivitate, substratul molecular al barierei de permeabilitate în cazul canalului de Na^+ voltaj-dependent nu este decât parțial elucidat. Studiile electro-fiziologice efectuate de Hodgkin și Huxley au demonstrat faptul că în structura canalului trebuie să existe două bariere de permeabilitate (fig. 2.32). Bariera *m*, închisă în condiții de repaus, se deschide rapid în momentul când s-a atins o depolarizare de 10–15 mV (deplasare de la – 80 mV, la – 65 mV). În acest moment, canalul deschis lasă să treacă un curent de Na^+ spre interiorul celulei. A doua barieră, *h*, este deschisă în repaus și se închide lent în momentul depolarizării, inactivând după un scurt interval (1 ms) curentul de Na^+ rezultat în urma deschiderii barierei precedente. Ulterior, canalul în stare inactivă (cu bariera *m* deschisă și *h* închisă) trebuie să treacă în starea de repaus (cu bariera *m* închisă și *h* deschisă). Această revenire este posibilă abia după cca 6 ms. Mecanismul acestor modificări tranzitorii de structură moleculară pare a fi explicat prin existența unor fluxuri de sarcini electronegative (electroni – e^-) în interiorul proteinei-canal. În condiții de repaus, câmpul electric generat de potențialul transmembranar de repaus menține o anumită distribuție caracteristică a e^-, care determină o configurație de repaus relativ stabilă a moleculei-canal. În momentul în care, sub acțiunea unui stimul, se produce transformarea limitată a membranei și un influx inițial de cationi, apare în acea zonă o depolarizare limitată. Când această depolarizare depășește pragul menționat (–10, –15 mV), modificarea de sarcină la suprafața membranei este suficientă pentru a determina o redistribuire a electronilor în interior. Acest flux de e^- spre interior are, drept consecință reorientarea moleculelor polare și bipolare din structura proteinei-canal, echivalând cu modificarea stării barierelor menționate. Acest flux de e^- spre interiorul canalului a putut fi înregistrat în condiții de *voltage clamp*. După aplicarea stimulului,

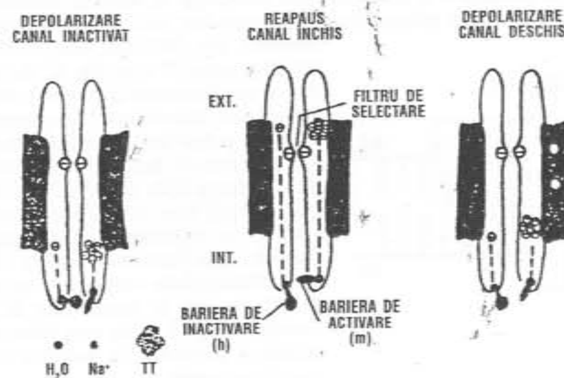


Fig. 2.32. Reprezentare schematică a structurii ipotetice a canalului de Na^+ voltaj-dependent.

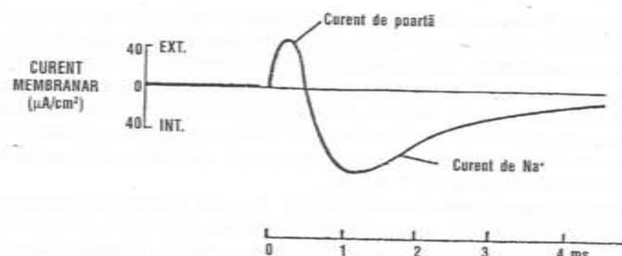


Fig. 2.33. Înregistrarea curentului de poartă ce precedă influxul de Na^+ prin canalul activat.

se observă un curent de amplitudine redusă şi dirijat în sens opus curentului amplu generat de influxul de Na^+ prin canalul deschis ulterior. Această manifestare electrică a fost descrisă sub denumirea de *gating current* (curent de poartă) (fig. 2.33).

Reunind datele prezentate, trebuie subliniate totodată şi câteva aspecte generale privind modul de funcţionare al canalelor de Na^+ voltaj-dependente. Fiecare canal, odată activat, rămâne deschis un anumit interval *fix* de timp (constantă de inactivare). Amploarea influxului de ioni va depinde întotdeauna de numărul canalelor deschise simultan, fiecare specie de canal având o conductanţă specifică (g = flux ionic/ unitate de timp/canal). În general, depolarizarea membranei scade pragul de deschidere (hiperexcitabilitate), iar hiperpolarizarea creşte acest prag (excitabilitate scăzută).

Canalele de K^+ voltaj-dependente, spre deosebire de cele de Na^+, detaliat descrise mai sus, prezintă o singură barieră de permeabilitate (n), ce se deschide tardiv, la cca 6 ms după stimulare. În acest moment, canalele de Na^+ activate de acelaşi stimul sunt deja în stare inactivă.

Odată aflate în tranziţie deschisă, canalele de K^+ joacă rolul unei căi hidrice pasive, prin care, sub influenţa gradientului de concentraţie, se realizează un eflux de K^+ transportând un curent ionic dirijat în sens contrar curentului de Na^+ prin canalele specifice menţionate anterior. Acest curent are, prin urmare, un sens repolarizant, mărind diferenţa de potenţial transmembranar. Excesul de K^+ extracelular se opune acestui curent, având un efect depolarizant excitator.

Canalele de Ca^{2+} voltaj-dependente controlează o bună parte dintre fluxurile transmembranare de Ca^{2+}, cu implicaţii deosebite în declanşarea şi modularea unei game largi de activităţi celulare. Proteina-canal este formată din cinci subunităţi polipeptidice şi glicopeptidice: alfa$_1$ (175 kDa; dihidropiridin-sensibilă), alfa$_2$ (143 kDa), beta (54 kDa), gamma (30 kDa), delta (27 kDa) (fig. 2. 34). Subunitatea alfa$_1$ ar conţine canalul şi situsurile de fosforilare modulatoare intracelulare. Subunitatea beta este localizată pe faţa internă a complexului şi conţine al doilea situs de fosforilare modulator, în timp ce subunitatea delta este localizată exclusiv în zona externă. S-au descris numeroase tipuri şi subtipuri cu caracteristici şi localizări diferite. Canalele Ic pot fi blocate de Co, Mn, Cd. Canalele tip L, dihidropiridin-sensibile, au un prag ridicat de activare, dar şi durată mare de activitate. Canalele de tip N au un prag redus şi o durată scăzută de activitate. S-a descris şi o specie I_{SA} *(stretch activated)* etc.

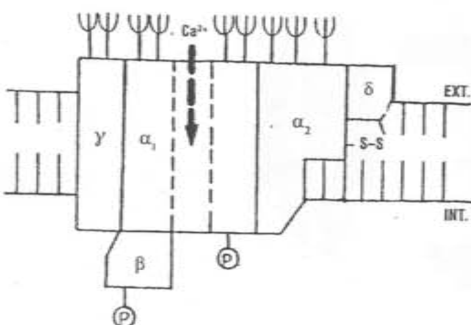


Fig. 2.34. Arhitectura moleculară a canalului de Ca^{2+} (vezi text).

Transportorii sunt structuri proteice membranare – proteine integrale – cu zone

hidrofobe incluse în stratul lipidic membranar, capabile să mărească, considerabil, viteza de transport a micromoleculelor solvite de pe o faţă a membranei pe cealaltă. Viteza de transport este mult mai mare decât cea realizată prin difuziunea transmembranară simplă, care, pentru substanţe strict hidrosolubile, poate ajunge la valori aproape de 0. În ceea ce priveşte capacitatea de transport, transportorii ocupă o poziţie intermediară între transportul activ cu ATPaze şi capacitatea de transport a canalelor ionice, care este mult mai mare (tabelul 2.I).

TABELUL 2.I

Capacitatea maximă de transport a diferitelor tipuri de proteine implicate în schimburile transmembranare
(modificat după Best şi Taylor, 1992)

Tipul de structură transportoare	*Proteina*	*Moleculă transportată*	*Molecule/s*
Pompă	Na^+,K^+–ATPaza	Na^+	5×10^2
	Ca^{2+}–ATPaza	Ca^{2+}	2×10^2
Transportor	Banda 3	Cl^-	5×10^4
	Transportorul de glucoză	Glucoză	1×10^4
Canal	Na^+	Na^+	1×10^7
	Gramicidină	C_s^+	2×10^8

Prin proprietăţile lor, transportorii ocupă, de asemenea, un loc intermediar între ATPazele de transport activ şi canalele ionice, prezentând asemănări, dar şi deosebiri faţă de ambele sisteme membranare. Transportorii contribuie atât la transportul pasiv (difuziune facilitată, contratransport), cât şi la forme de transport activ enzimatic (transport activ primar sau secundar, numit şi cotransport electrogen). Caracteristicile principale ale transportorilor, aşa cum se regăsesc în forma cea mai completă în cazul transporturilor de glucoză, ar fi următoarele: *(1)* fluxul realizat într-un anumit gradient de concentraţie al moleculei transportate este mult mai mare decât cel estimat a se realiza prin difuziune simplă în funcţie de solubilitatea compusului în membrană; *(2)* fluxul nu variază liniar cu gradientul de concentraţie, prezentând o cinetică de saturaţie de tip enzimatic (nu se respectă legea lui Fick); *(3)* transportul poate fi blocat cu inhibitori competitivi (analogi structurali); *(4)* adiţia de substrat pe faţa opusă accelerează fluxul spre acea faţă; *(5)* ca şi enzimele de transport activ, transportorii suferă modificări de configuraţie în momentul fixării moleculei specifice. Au existat controverse îndelungate cu privire la mecanismul prin care se realizează transconformările şi transportul aferent. Posibilităţile au inclus: *(1)* mecanismul de „flip-flop", în care molecula transportoare, după ce a fixat molecula transportată pe una

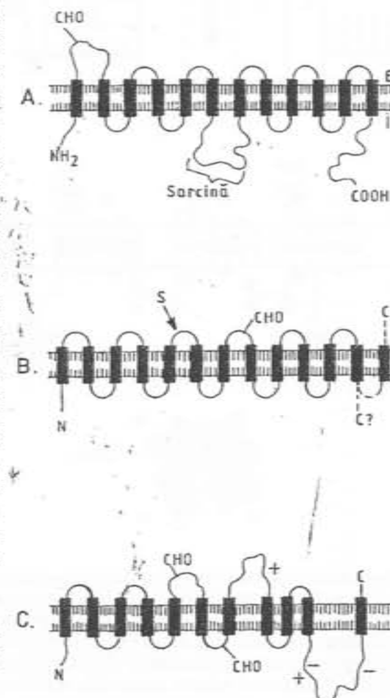


Fig. 2.35. Modele de proteine transportoare transmembranare (modificat după Best-Taylor, 1992). *A:* Transportorul de glucoză eritrocitar (se observă cele 12 domenii transmembranare). *B:* Proteina *„benzii 3"* eritrocitare. *C:* Cotransportorul Na^+/glucoză.

dintre fețe, suferă o întoarcere de 180° și, ca o ușă turnantă, aduce și descarcă molecula pe partea opusă a membranei; *(2)* mecanismul de *„ferry boat"*, prin care transportorul, după ce a fixat solvitul pe una dintre fețele membranei difuzează spre fața opusă, unde descarcă substanța transportată; *(3)* mecanismul de *„squirting"*, în care transportorul formează o structură relativ rigidă transmembranară. După ce a fixat substanța de transportat la una dintre extremități, transportorul suferă mici transconformări succesive, care propulsează substanța de transportat în țâșnituri succesive *(„squirts")* spre fața opusă, unde este descărcat. Acest ultim mecanism, care face din transportor un adevărat canal specific, cu o structură imperfectă și capacitate de transport mai redusă, este astăzi unanim acceptat. Un număr important de proteine transportoare au fost izolate, purificate și, după obținerea de ADN recombinat clonat, secvențate cu precizie. Figura 2.35 *A, B, C* prezintă modelele de structură moleculară pentru trei transportori mai bine cunoscuți: *(A)* transportorul de glucoză din membrana hematică, ca reprezentant tipic de transportor unidirecțional implicat în difuziunea facilitată; *(B)* proteina „benzii 3" hematice, ca reprezentant al transportorilor implicați în fenomenul de contratransport sau difuziune de schimb cu transportor; *(C)* cotransportorul eritrocitar de Na^+/glucoză, care fixează și transportă simultan doi solviți, fiind implicat în mecanismele de cotransport electrogen (transport activ secundar) sau în unele forme de cotransport electroneutru.

Transportul pasiv are ca bază fenomene de osmoză și difuziune guvernate de gradiente electrice, ionice, de concentrație etc.

Osmoza. Deplasarea transmembranară a moleculelor de apă se realizează prin fenomenul de osmoză.

În cazul a două soluții separate printr-o membrană semipermeabilă, moleculele de solvent (apă) se vor deplasa din compartimentul cu concentrație mică spre compartimentul cu concentrație mare. În soluțiile cu concentrație mai redusă, moleculele de solvent, fiind mai puțin obstrucționate de solvit, au o agitație moleculară mai mare, trecând în zona de concentrație crescută. Presiunea osmotică efectivă a unei soluții este acea presiune care, aplicată soluției respective, împiedică orice deplasare a moleculelor de solvent. Sensul și viteza de deplasare a solventului între două soluții sunt date de diferența de presiune osmotică.

Presiunea osmotică este direct proporțională cu temperatura mediului, cu numărul de particule rezultate din disocierea solventului și invers proporțională cu volumul, conform relației:

$$P = \frac{n \times RT}{V}$$

în care: P = presiunea osmotică; n = numărul de particule solvite; R = constanta universală a gazelor; T = temperatura absolută; V = volumul.

Cum în organism T este constantă, rezultă că presiunea osmotică va fi proporțională cu numărul de particule din soluție pe unitatea de volum.

Apa traversează rapid membrana prin soluții de continuitate (canale), legate probabil de unele proteine incluse în stratul bilipidic. Aceste canale pot avea fie diametre foarte reduse, fie diametre mai mari, dar cu o stare de organizare a apei ce exclude solvenții.

O altă posibilitate a apei de traversare este reprezentată de difuziunea simplă, individuală și independentă de orice solvit, prin care fiecare moleculă de apă penetrează faza lipidică membranară.

Difuziunea simplă: viteza cu care o particulă poate difuza prin membrana celulară (viteza de difuziune = Ps) este invers proporțională cu grosimea membranei (m) și direct proporțională cu coeficientul de difuziune al substanței respective (Ds):

$$Ps = \frac{Ds}{m}$$

La rândul său, coeficientul de difuziune este direct proporțional cu: temperatura (t°), solubilitatea substanței în mediile traversate, greutatea moleculară, configurația spațială a moleculei (moleculele asimetrice se deplasează cu dificultate), natura substanței și numărul de legături cu mediul părăsit, starea de hidratare etc.

Intervenția gradului de solubilitate (hidrofilie, lipofilie) a substanței ce traversează membrana este exprimată de valoarea coeficientului de partaj (K), reprezentat de raportul la echilibru dintre concentrațiile unei substanțe în doi solvenți nemiscibili aflați în contact:

$$K = \frac{C_1}{C_2}$$

Unele narcotice liposolubile pătrund cu ușurință în celule datorită coeficientului de partaj favorabil traversării membranei.

Difuziunea simplă se realizează datorită unor gradiente fizice de concentrație sau electrice. Inegalitatea de concentrație între două compartimente (C_e și C_i) generează o energie de concentrație (E_c) conform relației:

$$E_c = RT_m \frac{C_i}{C_e}$$

Această energie propulsează moleculele de solvit dinspre compartimentul cu concentrație mare spre cel cu concentrație joasă.

În mod similar, gradientul electric (diferența de potențial determinată de repartiția inegală a unor particule încărcate = E_m) generează o energie electrică (E_e) conform relației:

$$E_e = ZFE_m$$

în care Z = numărul atomic și F = numărul lui Faraday (96 500 coulombi).

Cele două energii sumate ($E_c + E_e$) reprezintă o energie potențială, denumită potențial electro-chimic al substanței respective. La echilibru, potențialele electro-chimice ale celor două compartimente (intra- și extracelular) sunt egale. Această relație creează posibilitatea realizării echilibrului în condițiile unei diferențe de concentrație compensate corespunzător de o diferență de potențial (vezi în continuare).

Difuziunea facilitată este o formă de transport pasiv care, utilizând transportori specifici, beneficiază de o viteză de transfer transmembranară mult crescută față de difuziunea simplă, în care coeficientul de partaj al substanțelor hidrosolubile separate este nefavorabil. Prezența unor transportori specifici în structura membranei aduce valorile transportului pasiv unidirecțional în limite funcțional necesare. Cinetica acestui tip de transport este prezentată în figura alăturată (fig. 2.36). Molecula de transportat se fixează pe extremitatea „cis" a proteinei, apoi urmează etapa de transport propriu-zis, în care prin țesuturi repetate se produce deplasarea glucozei din interiorul transportorului spre fața opusă („trans"), unde este eliberată în mediu. În cazul în care concentrația glucozei de pe fața „trans" este redusă, transportorul neîncărcat revine la fața „cis" pentru fixarea unei noi molecule. Modelele acceptate în prezent pentru transportori sugerează existența unei structuri canaliculare.

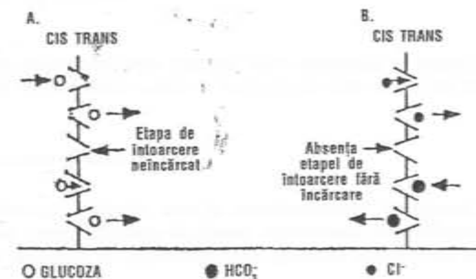


Fig. 2.36. Modelele a două tipuri de transportori (modificat după Best-Taylor, 1992). *A:* Transportor simplu (eritrocitar pentru glucoză). Transportorul fixează solvitul și îl descarcă pe fața transversală. Revenirea pe fața cis se face cu transportorul neîncărcat. *B:* Transportor prin schimb (de exemplu: Cl^-/HCO_3^- eritrocitar). Cl^- se leagă pe fața cis și este translocat. Întoarcerea se face după fixarea HCO_3^-. Până la fixare HCO_3^- rămâne descărcat pe fața transversală.

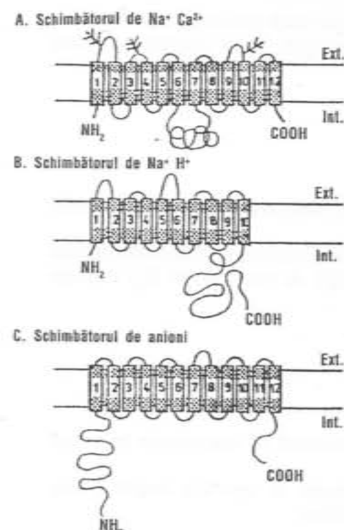


Fig. 2.37. Structura secundară a trei *carrier*-i schimbători de ioni (modificat după Berne și Levy, 1992). *A:* Schimbătorul Na^+/Ca^{2+}. *B:* Schimbătorul Na^+/H^+. *C:* Schimbătorul anionic.

Contratransportul, sau schimbul mediat de transportori, este o alternativă la mecanismul difuziunii facilitate. În dinamica procesului lipsește etapa de revenire a transportorului descărcat de pe fața „trans? pe fața „cis". Cu alte cuvinte, sunt implicați transportori a căror structură nu se poate modifica reversibil decât în condiții de încărcare (vezi fig. 36 *B*), Din această categorie fac parte o serie de proteine-transportori, cum ar fi proteina „benzii 3" eritrocitare (schimbătorul de Cl^-/CO_3^-), schimbătorul de Na^+/Ca^{2+} și cel de Na^+/H^+, pentru a nu vorbi decât despre cele mai cunoscute (fig. 2.37). Izolarea, clonarea și secvențarea acestor proteine transportoare a scos în evidență o serie de caracteristici comune cu alți transportori (vezi fig. 2.35). În cazul proteinei „benzii 3" eritrocitare, studiile efectuate au evidențiat următoarele: (*1*) în capilare și venule, CO_2 difuzează în interiorul hematiei, unde este convertit de anhidraza carbonică în HCO_3^-, care apoi este schimbat prin contratransport cu Cl^- extrahematic. La nivel pulmonar, întregul proces se inversează, eliberându-se CO_2, care difuzează spre alveole. (*2*) Transportul este „electroneutru", rata obligatorie de schimb CO_3H^-/Cl^- fiind de 1:1. (*3*) Mecanismul implicat este cel de „țâșnituri" repetate („*squirts*") și este complet pasiv, făcându-se pentru HCO_3^-, în sensul gradientului de concentrație. Nici semnificația funcțională a celorlalți schimbători nu este de neglijat. Schimbătorul de Na^+/Ca^{2+} este deosebit de important în membranele neurale și miocardice. El este implicat atât în menținerea unei concentrații scăzute a Ca^{2+} citoplasmatic liber, în condiții de repaus, cât și, în cursul stimulării, la realizarea unor *peak*-uri de Ca^{2+} importante pentru declanșarea activității celulare. Stoichiometria acestui transportor pentru Ca^{2+}/Na^+ este de 1:3–5, el fiind probabil și electrogenic (generează diferențe de potențial). În fine, un al treilea transportor cunoscut este schimbătorul electroneutru de Na^+/H^+. Acest sistem antiport este ubicuitar, contribuind la menținerea pH-ului intracelular cu rol critic în procese cum ar fi: proliferarea și diferențierea celulară și sensibilitatea la hormoni.

Echilibrul Donnan este o formă de difuziune simplă care se produce atunci când de o parte a membranei există un ion impermeant. O astfel de situație apare în cazul celulei a cărei membrană este impermeabilă pentru anionii organici (A^-) de dimensiuni mari (proteine) din interior, dar este permeabilă pentru cationii (K^+) și anionii anorganici (Cl^-). În acest mod, starea de echilibru se va realiza în condițiile unui exces de K^+ pe fața internă (unde se află și A^-) și ale unui exces de Cl^- pe fața externă. Această distribuție se realizează astfel încât raporturile concentrațiilor în cele două medii sunt egale:

$$\frac{K_i^+}{K_e^+} = \frac{Cl_e^-}{Cl_i^-} = \text{sau } K_i^+ \times Cl_i^- = K_e^+ \times Cl_e^-$$

Forțele de difuziune astfel generate sunt compensate pentru fiecare specie ionică prin forțe electromotrice dirijate în sens invers (vezi și datele referitoare la geneza potențialului de repaus).

2.3.3.6. Sisteme de transport activ

Transportul transmembranar al unor substanțe împotriva gradientelor fizice, precum și menținerea unor inegalități de concentrație ionică (de exemplu, pentru sodiu și potasiu) nu pot fi explicate decât dacă se ia în considerare existența unor mecanisme de transport activ („pompe"). Aceste mecanisme, care se

realizează cu consum de energie metabolică, pot interveni fie accelerând deplasarea de-a lungul unui gradient, fie diminuând sau chiar suprimând efectul gradientelor electro-chimice.

În funcție de modul în care se realizează și se utilizează energia necesară, transporturile active pot fi de două tipuri: transportul activ primar și transportul activ secundar (cotransportul electrogen).

Transportul activ primar se caracterizează prin faptul că utilizează direct ATP în vederea transportului, care este realizat cu ajutorul unor ATPaze specifice fiecărei specii ionice sau molecule transportate. Este din nou vorba despre structuri moleculare proteice cu zone hidrofobe care traversează membrana. Hidrolizând ATP, aceste structuri eliberează energia necesară unor transconformări generate prin fosforilare. Transconformările mobilizează substratul spre fața opusă a membranei. Aici procesul se inversează prin defosforilare, urmată de trecerea ciclică într-o a doua configurație, aptă să asigure transportul altui substrat în sens invers.

Cea mai bine cunoscută dintre ATPazele de transport este Na^+,K^+–ATPaza formată dintr-o subunitate „catalitică" – alfa (Mr: 100 000 daltoni) – și o subunitate glicoproteică – beta (Mr: 50 000 daltoni) (fig. 2.38). Operând la capacitate maximă, această Na^+,K^+–ATPază transportă trei ioni de Na^+ spre exterior și

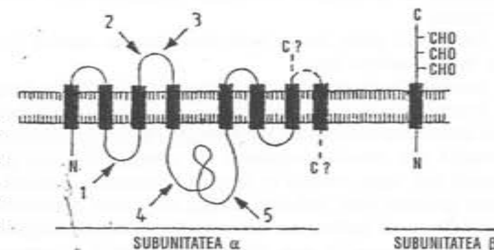


Fig. 2.38. Orientarea intramembranară a Na^+,K^+–ATPazei. Subunitatea alfa are patru situsuri cu afinitate pentru: Na^+ (1); K^+ (2); ouabaină (3); ATP (5) și un situs de fosforilare (4). Subunitatea are șase-opt segmente transmembranare. Subunitatea beta are un singur segment transmembranar și trei puncte cu potențial de glicozilare (CHO) situate pe extremitatea carboxiterminală externă.

doi ioni de K^+ spre interior pentru fiecare moleculă de ATP hidrolizată. Fosforilarea și defosforilarea ciclică a proteinei o determină să oscileze între două conformații alternative (peristaltică moleculară). În configurația E1 situsurile ionice au afinitate mare pentru Na^+ și sunt orientate spre citoplasmă, în timp ce în configurația E2 aceleași situsuri favorizează legarea K^+ și se orientează spre lichidul extracelular. O descriere simplificată a procesului este prezentată în figura alăturată (fig. 2.39). Conformerul E1 are afinitate mare pentru Na^+ intracelular, pentru Mg^{2+} și ATP. Când acești trei liganzi sunt fixați, proteina este fosforilată la nivelul unui reziduu aspartat din apropierea situsului de fixare a ATP. În acest timp, situsul de fixare pentru Na^+ suferă un fenomen de „ocluzie" (devine inaccesibil dinspre ambele fețe ale membranei). Se consideră că în acest moment ATPaza suferă o transformare ce face situsurile ionice accesibile dinspre fața externă a membranei, scăzându-le totodată afinitatea pentru Na^+. Ca urmare, ionii de Na^+ disociază în mediul extracelular și proteina trece într-o nouă stare conformațională: E2–P. Configurația E2–P are o afinitate crescută pentru K^+ pe fața extracelulară, fixând la acest nivel $2K^+$. Legarea K^+ determină disocierea legăturii acil – fosfat și, din nou, situsurile pentru K^+ trec în forma ocluzată, devenind inaccesibile. Fixarea unei noi molecule de ATP pe E2–K^+ determină trecerea în forma E1 și ionii de K^+ disociază pe fața endoplasmică, procesul repetându-se ritmic (peristaltică moleculară). Deși mecanismele detaliate ale transportului activ primar rămân doar parțial cunoscute, s-au descris până în

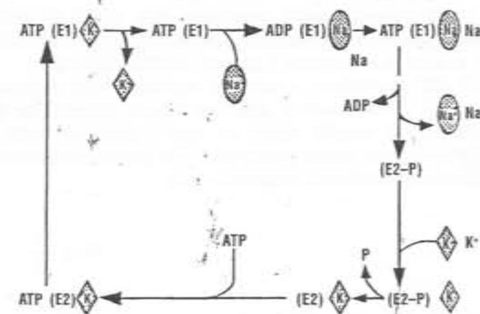


Fig. 2.39. Mecanismul de acțiune a NA^+,K^+–ATPazei (reprezentare simplificată).

prezent numeroase ATPaze de transport transmembranar ce joacă un rol central în activitățile celulare descrise pe întreaga scară a organismelor vii. Aceste enzime aparțin unuia dintre cele trei tipuri de ATPaze cunoscute: P, V sau F (tabelul 2.II și fig. 2.40, 2.41).

TABELUL 2.II

Cele trei clase de ATPaze transportoare de ioni
(modificat după Berne și Levy, 1992)

Tip	*Mr kDa*	*Ion*	*Organism*	*Membrană*
P	100 × n	H^+	Eucariote inferioare	Plasmalemă
		H^+	Eucariote superioare	"
		K^+	*E. coli, S. faecalis*	Membrană internă
		H^+/K^+	Eucariote superioare	Plasmalemă
		Na^+/K^+	"	"
		Ca^{2+}	"	"
		Ca^{2+}	"	R. sarcoplasmatic
		Ca^{2+}	"	Lizozomală, Golgi
V	400	H^+	Eucariote inferioare	Vacuole
		H^+	Eucariote superioare	Tonoplaste
		H^+	"	Lizozomi
		H^+	"	Endozomi
		H^+	"	Granule secretoare
		H^+	"	Granule de depozit
		H^+	"	Vezicule căptușite cu clathrină
F	450	H^+	Bacterii	Membrană internă
		H^+	Eucariote superioare	Mitocondrială internă
		H^+	"	Cloroplaste

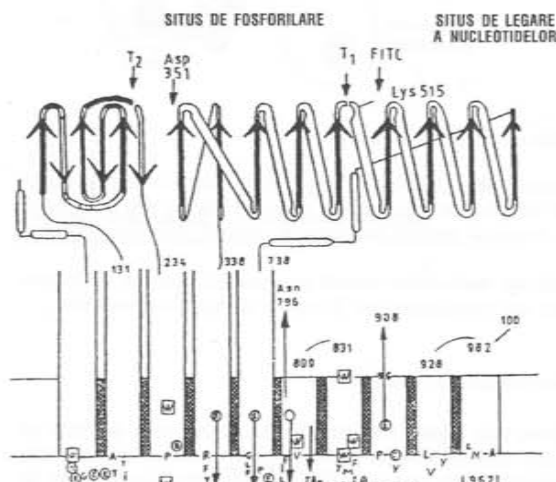


Fig. 2.40. Reprezentare schematică a structurii secundare a ATPazei de Ca^{2+} din RS.

Transportul activ secundar sau *cotransportul electrogen* se realizează cu ajutorul unor transportori care permit fixarea simultană a două specii diferite de molecule, transportându-le în aceeași direcție (cotransport sau simport). Fixarea simultană reprezintă condiția de bază a acestui mecanism. Cu excepția unor sisteme găsite în celulele drojdiei de bere, toți cotransportorii utilizează, în calitate de al doilea ion, ionul de Na^+. Toate celulele prezintă un gradient mare de concentrație a Na^+ dirijat spre interior, ca urmare a activității permanente a Na^+,K^+-ATPazei. În consecință, ionii de Na^+ tind să

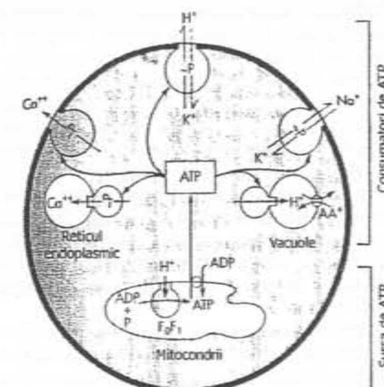


Fig. 2.41. ATPazele transportoare de ioni sunt atât surse majore, cât și consumatori importanți de ATP la nivel celular (modificat după Berne și Levy, 1992).

difuzeze permanent spre interiorul celulei. Fiind cuplați cu alți ioni pe cotransportor, ionii de Na^+ se deplasează spre interiorul celulei, în timp ce ionul cotransportat este adesea „pompat" împotriva unui gradient de concentrație. Energia rezultă din gradientul de Na^+, consecință îndepărtată a consumului de ATP. Există numeroase sisteme de cotransport, dintre care câteva sunt prezentate în tabelul alăturat (tabelul 2.III).

TABELUL 2.III

Câteva sisteme de cotransport prezente în celulele de mamifere
(completat după Best și Taylor, 1992)

Ioni	*Glucide*	*Aminoacizi*	*Alte*
Na^+/Cl^-	Na^+/glucoză	Na^+/alanină	Na^+/lactat
$Na^+/K^+/2Cl^-$	Na^+/galactoză	Na^+/glicină	Na^+/colat
Na^+/PO_4^{2-}		Na^+/serină	Na^+/citrat
$2Na^+/PO_4^{2-}$		Na^+/cisteină	Na^+/folat

Așa cum se poate observa, cotransportul Na^+-cuplat poate asigura introducerea a numeroși compuși în interiorul celulei împotriva gradientelor de concentrație. Acest tip de cotransport poate fi electroneutru când numărul sarcinilor de semn opus este egal, dar poate deveni electrogen, determinând modificări de potențial transmembranar, când apar asimetrii. De exemplu, în cazul cotransportului de Na^+/glucoză, la fiecare moleculă de glucoza transportată împotriva gradientului de concentrație spre interior, mediului intracelular îi este adăugată o sarcină pozitivă suplimentară, generând starea de dezechilibru electro-chimic, denumită și depolarizare. Cotransportorul implicat a fost clonat și structurile sale primară și secundară sunt cunoscute (vezi fig. 2.35).

Sistemele de macrotransfer vor fi discutate la capitolul de fiziologie a celulelor albe (fagocitoza) și la mecanismele schimburilor transcapilare (transcitoza).

2.3.4. DINAMICA MEMBRANELOR CELULARE

Gradul ridicat de fluiditate a membranelor celulare, variabilitatea legăturilor ce se stabilesc între diversele sale componente permit atât realizarea unor deplasări ale acestor componente, cât și mișcări ale membranei în întregime.

Deplasarea unor componente membranare este adesea legată de starea funcțională a celulei sau a unor compartimente celulare. În această categorie ar putea intra, de exemplu, activitatea transportorilor, închiderea sau deschiderea unor canale specifice, deplasarea laterală și conglomerarea unor proteine receptoare etc. Aceste mișcări sunt controlate biochimic prin variații de fluiditate ale membranei, fosforilări, modificarea (contracția) elementelor citoscheletice. Numeroase proteine membranare suferă adevărate cicluri care, începând cu sinteza la nivel de citoplasmă, continuă cu inserția în membrană în vederea îndeplinirii rolului funcțional și/sau structural, urmată de reincluderea în citoplasmă și degradare.

Mișcările membranelor celulare sunt implicate în fenomenele de macrotransfer (endocitoza, exocitoza), fenomenul de efervescență și locomoție celulară.

Din categoria *endocitozei* fac parte: *fagocitoza*, funcție caracteristică leucocitelor și macrofagelor (vezi capitolul respectiv), dar și altor specii celulare; *macropinocitoza*, în care membrana emite o lamă ectoplasmică sau realizează o invaginare tubuliformă ce permite captarea unei picături de lichid; *micropinocitoza*, în care prin invaginarea membranei se realizează un tubul ce prin strangulare formează microvacuole.

Evacuarea unor compuși din celule se realizează prin exocitoză continuă (mai rar) sau discontinuă (indusă de stimuli, mai frecventă). Prin exocitoză se elimină granulele sau veziculele de secreție (celule exo- și endocrine), produșii de catabolism, mediatorul conținut în veziculele sinaptice. Procesul este, de obicei, calciu-dependent.

Mișcările de efervescență constau în emiterea unor proeminențe buloase (Ø: 2–10 μm), care persistă 20–60 s și apar în zonele în care presiunea osmotică intracelulară este scăzută. Se observă, de exemplu, în cursul mitozei.

Mișcările de locomoție se realizează prin pseudopode (vezi capitolul de fiziologie leucocitară) și membrane ondulante (expansiuni) fine sub formă de lame.

2.3.5. COMUNICĂRI INTERCELULARE – ROLUL MEMBRANELOR ÎN TRANSMITEREA INFORMAȚIILOR

Principala condiție a supraviețuirii, dezvoltării și desfășurării funcțiilor vitale ale organismelor pluricelulare este reprezentată de comunicarea intercelulară realizată prin intermediul membranelor plasmatice pe căi directe sau indirecte complexe, cu participarea moleculelor semnal de diferite tipuri și structuri (electro-chimice, neuro-umorale, paracrine, neuroendocrine, imune etc.).

Pentru a comunica între ele și a răspunde moleculelor semnal locale sau de la diferite distanțe, celulele posedă receptori de suprafață sau intracelulari ca traductori de informație, generatori de răspunsuri specifice celulare. Comunicările intercelulare folosesc în majoritatea cazurilor una din următoarele trei căi:

- își structurează moleculele de suprafață ce acționează asupra celulelor alăturate din imediata vecinătate;
- formează joncțiuni speciale de tip *gap* sau *nexus* (perforate), prin care stabilesc relații directe cu ceulele de care sunt atașate;
- secretă substanțe chimice pe care le transmit pentru a acționa ca semnale de transducție la nivelul altor celule.

Prima cale de comunicare între două sau mai multe celule adiacente este reprezentată de participarea moleculelor de cuplaj și adeziune celulară de tipul colagenului, elastinei și fibronectinei formatoare a unei veritabile matrice extracelulare integrate. Cea de a doua cale este constituită din mesagerii chimici și receptorii lor specifici extra- și intracelulari.

Cel mai eficient și intim mijloc de comunicare celulară îl asigură însă particularitățile joncționale structurale ale zonelor de contact intercelulare. Acestea sunt de trei tipuri:

1. joncțiuni etanșe impermeabile (*tight junctions*), ale căror proteine de contact intercelular nu permit trecerea de la o celulă la alta. Ele asigură controlul deplasării apei și soluțiilor la nivelul celulelor (epiteliale) care tapetează organele cavitare (tractul gastro-intestinal, tubii uriniferi etc.);
2. joncțiuni de tip aderențial (*adherens*), denumite desmozomi, formate din filamente dense de ancorare intercelulară și îngroșări citoplasmatice transmembranare prevăzute cu plăci de keratină. Spre deosebire de *gap junctions*, acestea asigură sudarea intercelulară și creșterea rezistenței la întindere;

3. joncțiuni comunicante (*gap junctions*), ce prezintă mici canale de comunicare între celule sub formă de tuneluri cu diametrul de până la 1,5 nm, ce asigură legături directe și cuplări electro-chimice între celulele adiacente.

Din această categorie a mesagerilor chimici celulari fac parte atât produșii de secreție locală, de tipul factorilor autacoizi (hormoni locali, mediatori chimici, modulatori celulari, etc.), cât și hormoni și neurohormoni circulanți. O imagine de ansamblu a tipurilor de comunicări intercelulare este prezentată în figura 2.42.

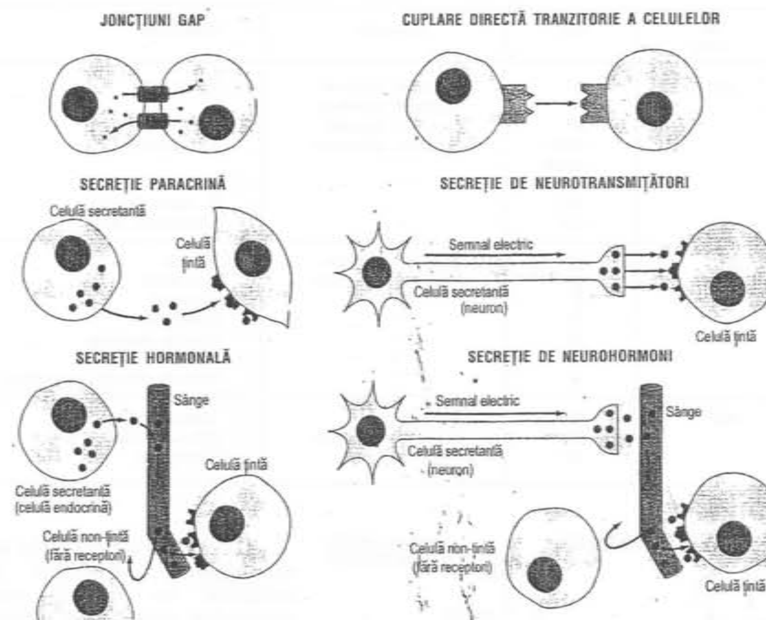


Fig. 2.42. Tipuri de comunicare intercelulară.

În timp ce joncțiunile etanșe, fiind impermeabile, controlează deplasarea apei și a soluțiilor prin organele cavitare (tract gastro-intestinal, tubi uriniferi etc.), joncțiunile perforate (de tip *gap* sau *nexus*) asigură cuplarea electro-chimică intercelulară, realizând sincițiul funcțional al celulelor musculare cardiace, gastro-intestinale etc.

Particularitățile structurale și funcționale ale moleculelor semnal ca mesageri purtători de diverse informații umorale, neurohormonale, imunitare sau modulatoare vor fi expuse la capitolele respective.

2.3.5.1. Mesagerii primari (mesageri I)

Coordonarea activității celulare în vederea unor acțiuni subordonate unui anumit scop adaptativ se realizează, în imensa majoritate a cazurilor, prin intermediul unor semnale chimice. Aceste semnale sunt reprezentate de substanțe care, produse de anumite celule mai mult sau mai puțin specializate, ajung în

mediul extracelular, de unde își exercită acțiunea asupra altor grupuri celulare. Din această categorie de substanțe fac parte: *hormonii clasici* (hipofizari, tiroidieni etc.), produși de anumite organe endocrine specializate și care, intrând în circulația generală, pot acționa la distanțe mari; *neuromediatorii* (acetilcolina, noradrenalina, dopamina etc.), care se eliberează la nivelul sinapselor, asigurând local transmiterea influxului nervos; *hormonii locali* (histamină, plasmakinine, factori de creștere etc.) care, eliberați în numeroase țesuturi, acționează predominant local, asigurând homeostazia sau reacția țesutului și organului respectiv. Această nomenclatură a substanțelor biologic active cu rol regulator extracelular a început în ultimii ani să-și piardă tot mai mult semnificația. Unele substanțe considerate a fi exclusiv hormoni locali s-au dovedit a fi și neuromediatori importanți (serotonina, histamina). Hormonii clasici s-au demonstrat a avea și roluri specializate de neuro-transmițători sinaptici (insulina, adrenalina). În numeroase sinapse se eliberează simultan două sau chiar mai multe substanțe active, dintre care unele, pe lângă rolul local, exercită și roluri generale. S-a descris un adevărat sistem endocrin difuz (APUD), format din celule de origine neurală, dispersate practic în tot organismul, capabile să secrete un mare număr de substanțe cu rol în activitatea a numeroase țesuturi și organe (tub digestiv, sistem nervos central și periferic etc.). Datorită acestui fapt, pe măsură ce delimitările se șterg, există astăzi tendința de a reuni aceste substanțe biologic active în noțiunea comună de factori hormonali sau de hormoni, în sensul general al cuvântului. Ansamblul acestor factori constituie sistemul mesagerilor primari (mesageri I) (fig. 2.43).

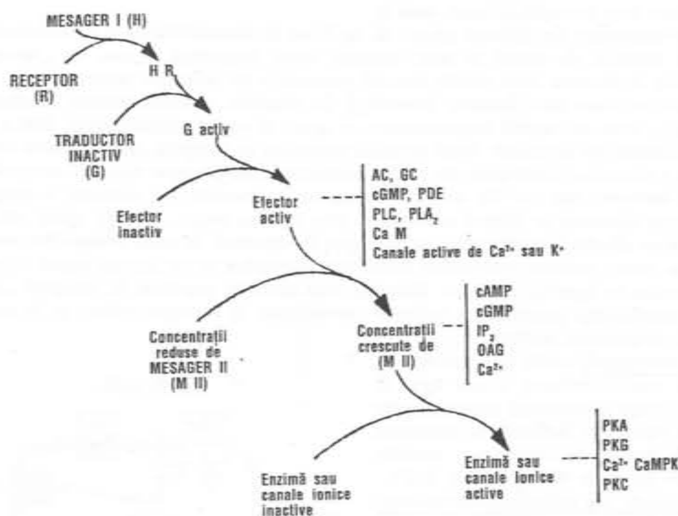


Fig. 2.43. Reprezentare schematică a cascadei de transmitere intracelulară a semnalelor extracelulare (modificat după Berne și Levy, 1992).

2.3.5.2. Receptorii celulari

Mesagerii primari au în comun faptul că, în vederea realizării acțiunii specifice, trebuie să fie recunoscuți și să interacționeze cu receptori specifici din membrana sau interiorul (citoplasmă, nucleu) celulei-țintă. Receptorii celulari sunt agregate macromoleculare (predominant proteice), având proprietatea de a capta, amplifica și modula informația adusă de mesagerul primar cu care se cuplează stereospecific.

Modificarea indusă determină transmiterea mesajului către unele sisteme intracelulare (mesagerii secunzi) care determină răspunsul.

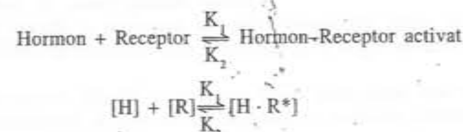
Proteinele-receptor au în structura lor cel puțin două domenii importante: un situs de recunoaștere și legare a mesagerului primar (reacție primară) și un al doilea situs de activitate, prin care receptorul activat determină intrarea în acțiune a lanțului de transmitere a mesajului primit (reacție secundară).

În afara interacțiunii cu receptorii, hormonii se pot lega și de alte substanțe (de obicei, proteine), fără a declanșa reacții secundare. Aceste componente hormon-specifice sunt denumite *acceptori* și reprezintă factori de degradare sau de transport al hormonilor.

În timp ce în organism liganzii naturali ai receptorilor *(agoniști)* declanșează atât reacția primară, cât și pe cea secundară, cercetările farmacologice permit sinteza unor substanțe care, deși sunt recunoscute de receptori ca declanșând reacția primară, nu determină reacțiile secundare de răspuns celular. Aceste substanțe, care împiedică accesul agoniștilor la receptori, reprezintă *antagoniști competitivi*, sau agenți blocanți. Între cele două extreme, agoniștii și antagoniștii, există un spectru larg de agoniști și antagoniști parțiali ce declanșează răspunsuri de intensitate scăzută.

Din cele menționate rezultă că în transferul celular de informație se pot distinge o serie de etape ce diferă în funcție de particularitățile structural-funcționale ale sistemului receptor implicat:

a) **Reacția mesager I-receptor** (reacția primară) constă în recunoașterea și cuplarea stereospecifică a hormonului pe situsul specific de pe receptor. Moleculele de mesageri secunzi (H) se comportă ca „efectori allosterici" care, fixându-se pe molecula de „proteină allosterică" ce constituie receptorul (R), nu sunt metabolizați, ci determină o modificare a configurației terțiare și, prin urmare, a funcției la extremitatea distală a moleculei, care este astfel activată. Deși cinetica interacțiunii H–R este complexă, ea poate fi reprezentată în general ca o reacție bimoleculară, reversibilă:



$$\text{Hormon} + \text{Receptor} \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} \text{Hormon-Receptor activat}$$

$$[H] + [R] \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} [H \cdot R^*]$$

Interacțiunea H–R presupune interacțiuni hidrofobe, punți de H^+, forțe Van der Waals și punți saline, fiind însă excluse legăturile covalente. Din acest motiv, complexul $H \cdot R^*$ se disociază cu ușurință pe măsură ce se formează. Întregul proces poate fi descris ca o asociere-disociere ritmică, cu o constantă de disociere ($Kd = \frac{K_1}{K_2}$) de 10^{-8}–10^{-12} mol/l, explicabilă printr-o mare afinitate ce permite recunoașterea de către receptor a unor concentrații hormonale de ordinul nano- și picogramelor. Situsul de legare de pe receptor demonstrează o mare specificitate și afinitate, care dispar în momentul în care mesagerul primar suferă modificări structurale minime (prezența unei grupări hidroxil pe un hormon steroid sau înlocuirea unui singur aminoacid într-un hormon proteic). Deși fiecare receptor reprezintă o entitate moleculară distinctă, anumite caracteristici comune trebuie subliniate ca atare. Proteinele-receptor prezintă o regiune de recunoaștere și legare a hormonului de obicei expusă la exteriorul celulei, o regiune hidrofobă care ancorează receptorul în stratul lipidic al plasmalemei și, în fine, un situs de activitate care interacționează fie cu alte proteine membranare, fie cu interiorul celulei. Receptorii sunt de obicei glicozilați, prezintă o structură subunitară și necesită fosfolipide sau un mediu intramembranar pentru a avea activitate biologică. S-au identificat două tipuri generale de structură pentru receptorii membranari. Primul tip constă din șapte helixuri hidrofobe care traversează membrana. Buclele superficiale care leagă între ele segmentele transmembranare formează domeniul de fixare a ligandului, în timp ce buclele profunde citoplasmatice sunt implicate în cuplarea cu efectorul. Această structură este caracteristică receptorilor rodopsinici, colinergici de tip M, adrenergici de tip alfa și beta și canalelor ionice receptor-controlate (fig. 2.44). Al doilea tip structural este format dintr-un singur domeniu transmembranar, care leagă domeniul extracelular de fixare a mesagerului I de domeniul citoplasmatic ce conține frecvent o activitate enzimatică intrinsecă. Din această

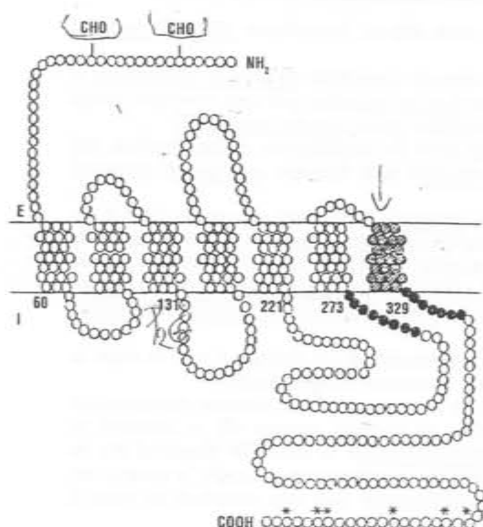


Fig. 2.44. Modelul structural al receptorului beta$_2$-adrenergic uman aparținând familiei de receptori cuplați cu proteine G. Dintre caracteristicile comune familiei se pot enumera: extremitatea N-terminală externă, cu multiple situsuri de glicozilare (CHO); 7 alfa-helixuri transmembranare; o buclă lungă intracelulară conectând segmentele 6 și 7; extremitatea C-terminală internă cu situsuri de fosforilare (serină, treonină) implicate în desensibilizare. Segmentul 7 joacă un rol în recunoașterea agoniștilor; segmentul 3 interacționează cu proteina G.

categorie fac parte receptorii pentru: insulină, factorul de creștere *insulin-like* (IGF-1), factorul de creștere epidermic (EGF), factorul de creștere derivat din plachete (PDGF) ș.a. (fig. 2.45).

Receptorii se caracterizează printr-o mobilitate deosebită în planul membranei din care fac parte. Ei se pot conglomera, formând zone de sensibilitate acută pentru mesagerul primar (vezi, de exemplu, chemotactismul în cadrul capitolului privind leucocitele), sau se pot răspândi difuz pe suprafața celulei, atunci când zona cu concentrații cumulate de mesager primar dispare (vezi, de exemplu, difuziunea receptorilor colinergici de tip N în cazul hipersensibilității de denervare a fibrelor musculare striate scheletice). Această mobilitate este probabil legată și de activitatea unor elemente aparținând citoscheletului, ancorate în membrana celulară.

Se estimează că pe suprafața unei celule-țintă există aproximativ 10^4–10^5 receptori. Aceste structuri suferă un permanent *turnover*. Receptorul insulinic, de exemplu, are un timp de înjumătățire de aproximativ 7 ore. După sinteză, receptorii nou-produși se inseră difuz în membrana celulară. După fixarea hormonului specific, ei conglomerează, mai ales la nivelul invaginațiilor membranare, fiind ulterior internalizați prin endocitoză adsorbtivă. În interiorul acid al acestor vezicule, complexul H-R se disociază, proteina receptoare reciclează la nivelul membranei, în timp ce vezicula conținând ligandul fuzionează cu lizozomi. Această variantă de reciclare este utilizată în cazul receptorilor care livrează celulei substanțe nutritive (de exemplu, receptorii pentru transferină și

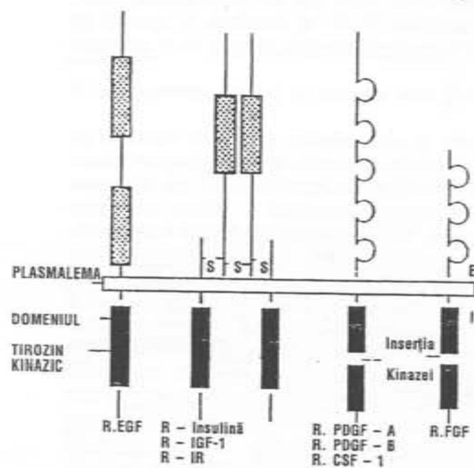
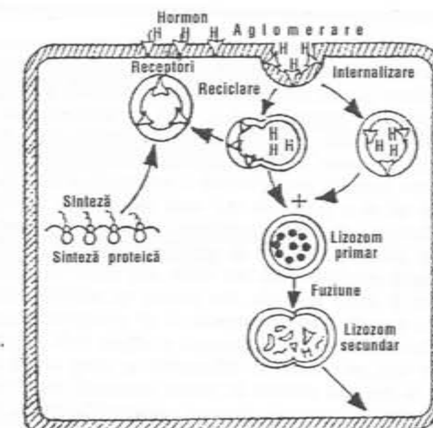


Fig. 2.45. Structura diferitelor subclase de receptori protein-tirozin kinazici (modificat după Berne și Levy, 1992). Subclasele I și II au domenii extracelulare bogate în cisteină, în timp ce subclasele III–IV au domenii extracelulare imunoglobulinice. Domeniile protein kinazice sunt cele mai conservate. Grupările carboxil terminale intracelulare sunt situsuri de reglare. EGF, factorul de creștere epidermic. IGF-1, factorul de creștere *insulin-like* 1. IR, proteină insulinică. PDGF, factorul de creștere derivat din plachete. CSF-1, factorul stimulator de colonii 1. FGF, factorul de creștere fibroblastic.

Fig. 2.46. Metabolismul receptorilor hormonali (reprezentare schematică adaptată după Best-Taylor, 1992).



receptorii pentru lipoproteine de densitate scăzută – LDL – care transportă colesterol) (fig. 2.46). Alți receptori (insulină, EGF etc.) rămân împreună cu ligandul în vezicula de endocitoză, fiind degradați sub acțiunea enzimelor lizozomale. Uneori, posibil în cazul insulinei, ligandul hormonal este eliberat în citoplasmă și declanșează reacții intracelulare. Faptul că formarea complexului H-R la suprafața celulei este urmată de internalizare constituie o modalitate importantă de reglare a numărului de receptori disponibili prin concentrația hormonului specific. De câte ori celula este expusă la concentrații excesive de hormon pe durate semnificative, apare fenomenul de „*down-regulation*" al receptorilor specifici, al căror număr se reduce odată cu sensibilitatea celulei pentru hormonul în cauză. Fenomenul explică „desensibilizarea" la acțiunea unor mesageri primari, cum ar fi în cazul insulino-rezistenței din diabetul zaharat de tip II sau al desensibilizării la administrarea repetată de adrenalină. În deficitul de durată al unor hormoni apare fenomenul invers, de „*up-regulation*", sensibilitatea celulei la hormon fiind mărită datorită acumulării de receptori neinternalizați. Fenomene similare apar și sub acțiunea unor hormoni heterologi. De exemplu, tiroxina mărește numărul de beta-receptori adrenergici, ceea ce explică simpaticotonia ce apare în cursul tireotoxicozei, fără o creștere a concentrației catecolaminelor circulante. Dacă variațiile numărului de receptori par a constitui un important element de reglare a transmiterii mesajelor din mediul extracelular, modificarea afinității receptorilor pentru ligandul specific intervine mai rar. De exemplu, receptorii la insulină pot prezenta o cooperativitate negativă, care reduce afinitatea pe măsură ce ocupanța prin insulină crește. Anumiți agenți activi la nivel membranar pot reduce afinitatea receptorului (de exemplu, forbolesterii în cazul receptorilor pentru EGF).

În numeroase cazuri, numărul receptorilor membranari depășește pe cel necesar pentru obținerea unui răspuns celular maxim, la ligandul respectiv. Existența unei astfel de populații de receptori „de rezervă" permite creșterea sensibilității sistemului la variațiile concentrației de mesageri primari și, în același timp, asigură menținerea răspunsului biologic maxim.

b) **Reacția secundară** constă din declanșarea, ca o consecință a reacției primare, a unei suite de etape prin care se ajunge la răspunsul celular specific mesagerului primar incriminat. În funcție de localizarea receptorilor și de timpul de declanșare, reacțiile secundare pot fi de cel puțin trei tipuri (fig. 2.47):

– *reacții imediate* (de ordinul milisecundelor) sunt caracteristice acțiunii neuromediatorilor sinaptici, precum și tuturor situațiilor în care receptorul incriminat controlează activitatea unui canal ionic în structura căruia se află (canal ionic chimic-dependent receptor-operat). Cuplarea mesagerului I cu receptorul determină trecerea instantanee a canalului în tranziția

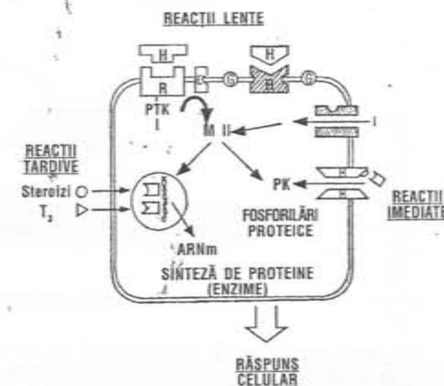


Fig. 2.47. Principalele tipuri de reacții hormon–receptor la nivel celular.

„deschis", având drept consecință fluxuri ionice ce duc la apariția fie a unui potențial de acțiune excitator – EPSP – (depolarizare), fie a unui potențial inhibitor – IPSP –, cu consecinițe funcționale ce vor fi detaliate în capitolele referitoare la transmiterea sinaptică și contracția musculară;

– *reacții lente* (de ordinul secundelor-minutelor) presupun intervenția unei subunități de cuplare (traductoare), care este activată de modificarea suferită de extremitatea activantă (situsul activ) a moleculei receptoare în momentul cuplării situsului de recunoaștere (subunitatea de recunoaștere) cu mesagerul I. Traductorul activ determină, la rândul său, intrarea în acțiune a unui efector celular. Dintre subunitățile traductoare, cele mai bine cunoscute astăzi sunt așa-zisele proteine G traductoare, a căror activare este GTP-dependentă (vezi mai jos). Efectorul activat de subunitatea traductoare poate fi, după caz, fie un canal ionic membranar care, odată deschis, determină fluxuri ionice cu variate consecințe, fie o enzimă membranară sau submembranară. Activarea acestor efectori determină producerea și lansarea în citoplasmă a unor semnale chimice care reprezintă sistemul mesagerilor secunzi (mesageri II). Ținta acțiunii acestor semnale este reprezentată de efectori celulari – enzime din categoria protein kinazelor specifice. Procesele de fosforilare proteică induse de protein kinaze determină transconformarea și modificarea funcției anumitor proteine specifice. Aceste modificări reprezintă substratul direct al răspunsului celular specific la acțiunea mesagerului primar. Procesul este reversibil, în sensul că proteinele pot reveni la starea defosforilată de repaus sub acțiunea unui sistem de fosfataze intracelulare care opresc răspunsul celular. Această cascadă de evenimente biochimice rapide este implicată în declanșarea marii majorități a funcțiilor celulare și va fi detaliată mai jos. Există situația în care activarea protein kinazelor specifice se poate realiza și direct, fără participarea vreunui mesager II. Este vorba de o familie de receptori cu o activitate protein-tirozin kinazică intrinsecă. Enzima, activată direct de receptor, este situată pe fața internă a membranei, determinând efecte biologice legate probabil de creșterea celulară, enzima fiind implicată în transformarea ARN viral tumoral și activată de numeroși factori de creștere produși de tumori. Din această categorie fac parte receptorii la insulină, IGF-1, PDGF și factorul macrofagic de stimulare a coloniilor etc. Pe lângă acest mod de acțiune, receptorii menționați pot utiliza și mesageri secunzi;

– *reacții tardive* (de ordinul orelor) apar în cazul activării unor receptori intracelulari de către hormoni liposolubili ce pot traversa domeniul plasmalemei. Astfel de mesageri secunzi sunt hormonii steroizi și tiroidieni. Receptorii pentru acești hormoni formează o familie genică extinsă, care include receptorii cu specificitate și afinitate pentru fiecare dintre numeroasele clase de hormoni steroizi, receptorii pentru hormonii tiroidieni, vitamina D și acidul retinoic. Structurile acestor receptori sunt înalt conservate, prezentând un domeniu central ADN-ligand și conținând așa-zisele „degete" zinc-specifice, caracteristice proteinelor reglatoare care se leagă de ADN. Situsul pentru hormon este localizat la extremitatea C, în timp ce extremitatea N', cu structură variabilă, poate fi recunoscută de anticorpi (fig. 2.48). Hormonii steroizi, difuzând prin plasmalemă, se fixează pe receptorii specifici care se activează, căpătând o nouă configurație

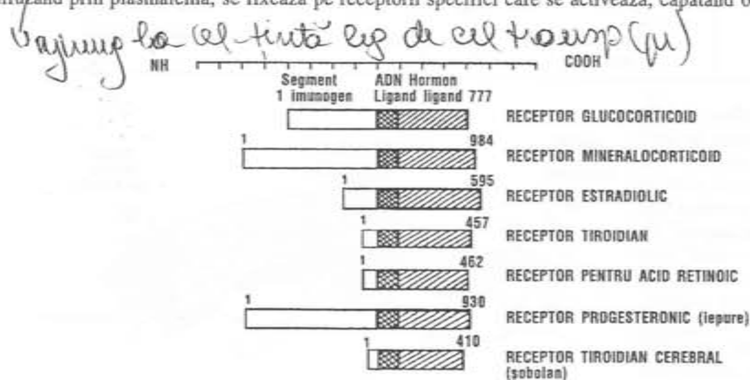


Fig. 2.48. Structura receptorilor pentru hormoni steroizi (modificat după Best-Taylor, 1992).

ce le permite să pătrundă în nucleu și să se fixeze pe cromatină la nivelul secvențelor specifice ale ADN. Aceste secvențe, elemente ale răspunsului hormonal, sunt amplificatori care, fixând proteine pe anumite situsuri, reglează transcripția unor gene specifice. În acest mod, familia receptorilor hormonilor steroizi intră în marea clasă a factorilor transcripționali ce controlează expresia genică, acționând la nivelul ARN-polimerazelor și modificând astfel producerea de ARNm specific, în funcție de necesitățile ce au generat mesajul extracelular. În cazul receptorilor pentru hormoni tiroidieni, localizarea acestora este nucleară, fiind fixați pe cromatină. Au afinitate maximă pentru triiodtironină (T_3), forma cea mai activă metabolic dintre hormonii tiroidieni.

c) **Sistemul proteinelor G:** proteinele GTP-dependente se caracterizează prin capacitatea de a se activa prin legarea GTP (guanozin trifosfat), pe care îl hidrolizează cu formare de GDP, caracteristic formei inactive. Aceste proteine reprezintă un fel de comutatoare moleculare cu rol în reglarea unui mare număr de procese intracelulare. Ele se caracterizează, în general, prin prezența unui situs de legare pentru guanil-nucleotide și a unei activități GTPazice intrinseci. Sunt cunoscute astăzi două clase de proteine G: proteinele G heterotrimerice și proteinele G mici (cu greutate moleculară redusă).

Proteinele G heterotrimerice sunt formate din trei subunități: *(1)* o subunitate alfa, de cca 40–45 000 daltoni; *(2)* o subunitate beta, de cca 17 000 daltoni și *(3)* o subunitate gamma, de 8–10 000 daltoni. Se cunosc astăzi cel puțin 16 gene diferite care codifică subunitatea alfa, 4 gene pentru beta și 6 gene pentru subunitatea gamma. Funcția și specificitatea unei proteine G sunt de obicei conferite de subunitatea alfa, în timp ce subunitățile beta și gamma sunt interschimbabile. Tabelul alăturat (tabelul 2.IV) prezintă cele mai bine studiate proteine G până la ora actuală, precum și căile de transducție în care sunt implicate.

Proteinele G heterotrimetrice funcționează ca intermediari între receptorii membranari pentru peste 100 de mesageri I și procesele intracelulare controlate de aceștia. În repaus, proteina G se află în stare heterotrimerică, subunitatea alfa conținând GDP în situsul pentru nucleotide. În momentul formării complexului hormon-receptor, acesta interacționează cu subunitatea alfa, care își schimbă configurația, mărindu-și afinitatea pentru GTP și reducându-și afinitatea pentru GDP, ca și cea pentru subunitățile beta-gamma. Ca urmare, subunitatea alfa activată cedează GDP înlocuindu-l cu GTP și disociază de subunitățile beta-gamma. Dimerul desprins poate și el exercita unele dintre efectele incluse în răspunsul receptor-mediat. Subunitățile beta-gamma se pot fixa la nivelul altor subunități alfa aflate în mediul membranar, blocându-le, cu consecințe funcționale evidente.

TABELUL 2.IV

Principalele clase de proteine G heterotrimerice
(completat după Bourne și colab., 1990)

Proteină G	*Receptori pentru*	*Efectori*	*Mesager II*
Gs	Adrenalină, noradrenalină, histamină, glucagon, ACTH, LH, FSH, TRH ș.a.	Adenilat ciclază Canale de Ca^{2+}	cAMP ↑ Influx de Ca^{2+}
Gi-1, Gi-2, Gi-3	Noradrenalină, prostaglandine, opionați, angiotensină, alte peptide	Adenilat ciclază Fosfolipază C Fosfolipază A_2 Canale de K^+	cAMP ↓ IP_3, DAG, Ca^{2+} ↑ Eliberare de arahidonat Polarizare membranară
Golf	Substanțe odorante	Adenilat ciclază	cAMP ↑ (olfacție)
Gt-1 – bastonașe	Fotoni (transducină)	cGMP-fosfodiesterază	cGMP ↓ (vedere)
Gt-2 – conuri	Fotoni	cGMP-fosfodiesterază	cGMP ↓ (vedere colorată)
Go Gp	Adenozină (ș.a.) ?	Adenilat ciclază Fosfolipază C	cAMP (?) IP_3 și DAG ↑

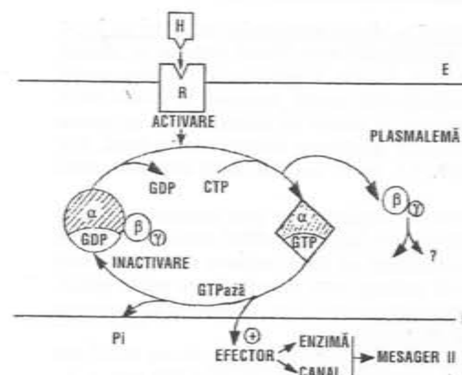


Fig. 2.49. Ciclul proteinelor G traductoare.

Concomitent cu modificările de afinitate sus-menționate, în structura monomerului G-alfa are loc și activarea GTPazei. Acest proces este lent, astfel încât permite monomerului activ să pună în acțiune efectorul sistemului (canal ionic sau enzimă) înainte de hidroliza completă a GTP și trecerea în forma inactivă, conținând ADP cu care se închide ciclul (fig. 2.49).

Proteinele G mici reprezintă a doua clasă de proteine GTP-dependente intracelular. Sunt caracterizate prin Mr redus (20–35 000 daltoni) și structură monomerică. Activate prin înlocuirea GDP cu GTP, ele nu sunt implicate în medierea unor semnale extracelulare, ci în procesele de control intracelular (elongarea lanțurilor polipeptidice în sinteza proteică, proliferarea și diferențierea celulară, transformarea neoplazică, transportul vezicular între organite, exocitoză).

2.3.5.3. Sistemul mesagerilor secunzi și acțiunea lor asupra protein kinazelor și a protein fosfatazelor

Informația biologică conținută în complexul hormon-receptor este transmisă intracelular prin semnale intracelulare, așa-zișii mesageri secunzi (mesageri II). Conceptul existenței sistemului de mesageri secunzi, care a revoluționat înțelegerea mecanismelor de control celular, a fost emis de Sutherland după descoperirea cAMP, în 1957 (Sutherland și Rall, 1958). Principalii mediatori intracelulari ai acțiunii mesagerilor primari sunt: ionii de Ca^{2+}, nucleotidele ciclice (cAMP și cGMP), derivații de fosfatidilinozitol membranar (IP_3 și DAG). În afara acestor trei clase, mai există numeroși candidați pentru funcția de mesager II (derivații de acid arahidonic, NO, transmetilările, unele fluxuri ionice de K^+ etc.).

a) **Mecanismul general de acțiune al mesagerilor secunzi.** Odată formați în mediul intracelular, mesagerii II se cuplează cu receptori specifici intracelulari, declanșând reacții de activare prin transconformare a unor proteine intracelulare. Aceste reacții pot fi: (1) *imediate*, de ordinul milisecundelor, cum ar fi, de exemplu, în cazul Ca^{2+}, cuplarea cu troponina C (TnC) din care rezultă activarea ATPazei acto-miozinice și declanșarea mecanismului glisant al contracției musculare; (2) *lente*, de ordinul secundelor-minutelor, care asigură o amplificare considerabilă a răspunsului și, în esență, constau din cuplarea activatoare cu protein kinaze (PK) intracelulare și declanșarea unor reacții de fosforilare a proteinelor specifice care asigură răspunsul celular.

b) **Ionii de Ca^{2+} în calitate de mesageri II.** În condiții de repaus celular, concentrația Ca^{2+} liber citoplasmatic $[Ca^{2+}]_i$ este menținută la valori sub 10^{-7} mol/l. Această concentrație redusă este rezultatul echilibrului ce se stabilește între influxul de Ca^{2+} și efluxul său. Influxurile de Ca^{2+} pot proveni fie din exteriorul celulei, fie din depozitele intracelulare de Ca^{2+} legat. Influxurile de Ca^{2+} din exterior se realizează prin canalele de Ca^{2+} de tip I_L *(L=leak)* voltaj-dependente și dihidropiridin-modulate, I_{SA}, activate mecanic *(stretch activated)*, voltaj-dependente și receptor-operate fie direct, prin mesageri I, fie prin proteine G din complexul receptor sau de alți mesageri secunzi (cAMP, cGMP, IP_4). Influxul de Ca^{2+} liber poate proveni și din depozitele intracelulare reprezentate de mitocondrii sau de reticulul endo(sarco)plasmatic. Și aceste efluxuri pot fi receptor-operate (IP_3) sau voltaj-dependente (reticulul sarcoplasmatic). Tendințele de creștere a concentrației de Ca^{2+} liber citoplasmatic prin mecanismele enumerate sunt compensate în repaus de efluxuri echivalente realizate fie spre exterior (pompa ATPazică de Ca^{2+} receptor-operată și modulată de alți mesageri II și sistemul antiport 2–3 Na^+/1 Ca^{2+}, menționat anterior), fie spre depozite (recaptare prin ATPaze de Ca^{2+}).

Activarea celulară fie prin apariția potențialelor de acțiune (PA), fie sub acțiunea cuplării unui mesager I cu receptori specifici stimulează semnificativ influxul și mobilizarea Ca^{2+} din depozite. Când

această creștere depășește valoarea prag de 10^{-5} mol/l, apare răspunsul celular declanșat de Ca^{2+}, în calitate de mesager II. În funcție de receptorii utilizați și de calea, urmată, răspunsurile la Ca^{2+} acoperă o plajă extraordinar de largă de răspunsuri celulare.

Cuplarea cu TnC, declanșând activitatea unor acto-miozin kinaze, este comutatorul molecular al contracției musculare. Un alt receptor intracelular de Ca^{2+}, de o covârșitoare importanță funcțională, este *calmodulina*. Această proteină ubicuitară, descoperită în urmă cu două decenii de Cheung și colab., poate deveni activă prin cuplarea cu 1–4 ioni de Ca^{2+}. Gradul de ocupare determină acțiunea specifică a proteinei, a cărei structură este similară cu cea a TnC. În funcție de alterarea conformațională rezultată în urma cuplării cu Ca^{2+}, această proteină reglatoare poate modifica activitatea a numeroase enzime celulare, cum ar fi ciclic nucleotid fosfodiesteraza (care degradează cAMP și cGMP), guanilat ciclaza (formatoare de cGMP), adenilat ciclaza (formatoare de cAMP), fosfolipaza A_2 (PLA_2) și categoria largă a protein kinazelor Ca^{2+}-calmodulin-dependente (Ca^{2+}–CaMPK) prezentate în tabelul alăturat (tabelul 2.V).

Este de subliniat faptul că, prin efectele de activare a altor mesageri II, complexul Ca^{2+}–CaM creează posibilitatea interacțiunii modulatoare a două sau mai multe linii de semnalizare intracelulare receptor-activate, cu consecințe adesea surprinzătoare asupra răspunsului totalizator final *(„receptor cross-talk")*.

TABELUL 2.V

Familia protein kinazelor Ca^{2+}–calmodulin-dependente și acțiunile implicate
(modificat după Berne și Levy, 1992)

Enzima	*Substrat*	*Mr – Structură*	*Acțiuni*
Kinaza miozinei ușoare (MLCK)	Miozina ușoară	80–150 kDa	Contracția mușchilor netezi
Fosforilaz kinaza	Fosforilaza	$1{,}3 \times 10^3$ kDa ($\alpha\ \beta\ \gamma\ \delta$)	Glicogenoliză
(Ca^{2+}–CAM)PK I	Sinapsina I (situs 1) Proteina III	48 kDa	
(Ca^{2+}–CAM)PK II	Sinapsina I (situs II)	250–600 kDa ($\alpha_?$, β_2)	Eliberarea sinaptică a neuromediatorilor
	Glicogen sintaza		Glicogenogeneză
	MAP-2 Tirozina		Creșterea dezasamblării microtubulilor
(Ca^{2+}–CAM)PK III	Factorul de elongare 2	140 kDa	Sinteză de proteine

c) **Nucleotidele ciclice (cAMP și cGMP).** Apar în situațiile în care receptorul specific activat de mesagerul primar este cuplat printr-o subunitate traductoare (proteina G) de un efector enzimatic capabil să catalizeze formarea de cAMP din ATP (adenilat ciclaza) și, respectiv, de cGMP din GTP (guanilat ciclaza). Variațiile de concentrație ale cAMP, rezultate prin cuplarea adenilat ciclazei cu subunitatea traductoare activatoare (G-alfa s) sau inhibitoare (G-alfa i) (fig. 2.50), își exercită

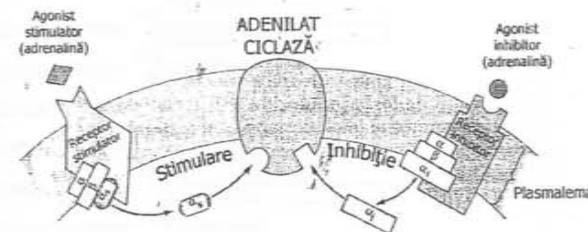


Fig. 2.50. Activarea și inhibarea adenilat ciclazei prin proteinele traductoare G (modificat după Berne și Levy, 1992).

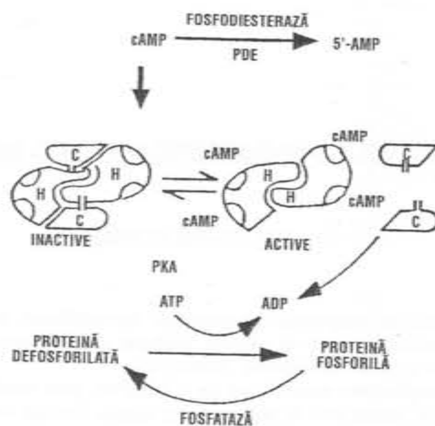


Fig. 2.51. Mecanismele de acțiune ale cAMP.

efectele prin intermediul unor protein kinaze specifice (protein kinazele A cAMP-dependente – PKA). PKA este formată din patru subunități: două subunități reglatoare și două subunități catalitice. Dacă subunitățile catalitice sunt de obicei aceleași în diferite tipuri celulare, subunitățile reglatoare diferă adesea considerabil. Prezența subunității inhibă activitatea enzimatică a complexului. La concentrații micromolare de cAMP, fiecare subunitate reglatoare leagă două molecule de mesager II (cAMP), modificându-și configurația și pierzându-și afinitatea pentru subunitatea catalitică (PKA) care se desprinde, devenind activă (fig. 2.51). Protein kinaza (PKA) activă utilizează ATP pentru a fosforila proteinele-țintă prin transferul gamma-fosfatului de pe ATP pe reziduuri de serină sau treonină. Ca și în cazul altor tipuri de PK, PKA conține un miez catalitic (cu o înaltă omologie aminoacidică pentru întreaga familie), format dintr-un lob mai mic, conținând situsul pentru ATP, și un al doilea lob, mai mare, conținând situsul peptidic. În afara acestui miez, PKA mai conține domenii reglatoare care diferențiază diversele tipuri și subtipuri. Acțiunea cAMP este încheiată prin degradarea sa în 5´-AMP sub acțiunea fosfodiesterazelor (PDE) prezente în sistem. Concentrațiile de 3´,5´-cAMP intracelular pot fi reglate și prin modificarea acestei activități enzimatice. De exemplu, metilxantinele exercită efecte utile terapeutic prin acumulările de cAMP rezultate ca urmare a blocării PDE.

Creșterile concentrației celulare de cGMP în celule stimulate de alți mesageri primari (ocitocină, hormonul atrial natriuretic, agenți colinergici muscarinici etc.) sunt urmarea intrării în acțiune a unui sistem metabolic similar, format din guanilat ciclază (GC), protein kinaze cGMP-dependente (PKG) și fosfodiesteraze. În funcționarea și caracteristicile acestui sistem există încă zone neclare. De exemplu, guanilat ciclaza există în două forme: una solubilă intracitoplasmatică (prima cunoscută) și a doua particulată (fixată pe membrane). Activarea acestor enzime pare a se realiza în unele cazuri prin acumularea de peroxizi rezultați din degradarea avansată a unor fosfolipide membranare în urma interacțiunii H-R.

d) **Derivații de fosfatidilinozitol (PI) membranar.** Numeroși hormoni transmit celulelor informația conținută prin intermediul unor receptori care reglează ciclul PI. Și în acest caz, ca și în cazul AC, hormonul cuplat cu receptorul specific își exercită acțiunea printr-o enzimă-cheie, fosfolipaza C (PLC) membranară. PLC este activată de H-R prin intermediul unor proteine G traductoare (Gp) și are ca substrat fosfatidilinozitol 4,5-fosfatul (PIP_2), rezultat din fosforilarea succesivă a PI membranar prin stadiul intermediar de fosfatidilinozitol 4-fosfat (PIP). Acționând asupra PIP_2, PLC activat determină formarea a doi mesageri II: inozitol 1,4,5-trifosfatul (IP_3) și diacilglicerolul (DAG). IP_3 determină mobilizarea Ca^{2+} din depozite, fixându-se pe receptori specifici din structura canalelor de Ca^{2+} ale membranelor RE (și sarcoplasmatic), pe care le deschide. La această creștere a concentrației Ca^{2+} contribuie și acțiunea activatoare a IP_3 asupra

influxului canalicular de Ca^{2+} transplasmalemal. Această ultimă acțiune ar putea fi exercitată eventual prin intermediul unui metabolit fosforilat al IP_3: inozitol tetrakifosfatul (IP_4). Metabolizarea ulterioară implică procese de fosforilare cu eliberare de inozitol, care reintră în structura membranei pentru a reface PI. Al doilea mesager secund rezultat din acțiunea PLC hormon-activate este diacilglicerolul (DAG), care activează o protein kinază specifică: protein kinaza C (PKC). Cea mai bine cunoscută cale de activare a PKC ar fi următoarea: în celula nestimulată, PKC se află în stare inactivă în citoplasmă. Creșterea concentrației Ca^{2+} (prin IP_3 sau alte semnale: „*cross talk*") determină ancorarea enzimei de fosfatidil serină membranară, făcând-o accesibile DAG, care o activează (fig. 2.52).

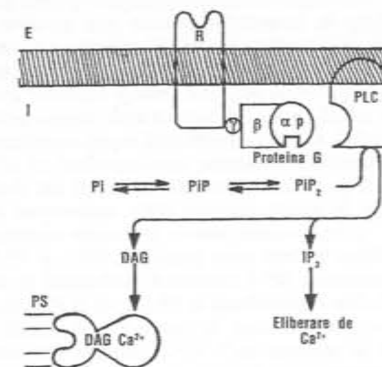


Fig. 2.52. Producerea și acțiunea a doi mesageri secunzi: DAG și IP_3. DAG activează PKC prin coordonare cu Ca^{2+} și fosfatidil serina (PS) care ancorează enzima activată de membrană. IP_3 determină eliberarea de Ca^{2+} din stocuri (modificat după Best-Taylor, 1992).

Deși nu se cunosc decât parțial proteinele ce constituie substratul PKC, rămâne cert faptul că enzima îndeplinește roluri vitale. Unii agenți lipofili inductori ai creșterii tumorale (mai ales forbolesterii) își exercită acțiunea primară prin activarea prelungită a PKC, care stimulează diviziunea celulară și transformarea celulelor normale cu creștere controlată în celule tumorale cu creștere haotică. S-au descris până în prezent șapte subtipuri de PKC cu structuri diferite.

Datele existente pun în evidență existența unor subtipuri de PKC legate de membrană care nu necesită intervenția Ca^{2+}. Alte subtipuri pot fi activate de acidul arahidonic și de către lizofosfolipide. Este posibil, prin urmare, că activarea PKC să nu se realizeze numai prin intermediul activării receptor-dependente a PLC, ci și prin intermediul fosfolipazei A_2 receptor-activate, care stă și la originea formării de produși activi lipidici (prostaglandine, leucotriene, prostacicline etc.), ce ar putea astfel avea și rol de mesageri secunzi în activarea PKC, a PKG (vezi mai sus) și, eventual, a altor sisteme de control celular. Sfingozina din structura sfingomielinei și a unor glicosfingolipide ar putea, în calitate de inhibitor natural al PKC, să completeze un sistem dual de control al acesteia.

e) **Tirozin kinazele.** Deja menționate, reprezintă o cale de modulare a proceselor celulare ce constituie obiectul unei preocupări susținute în ultimii ani. Enzimele acestei categorii sunt cuplate direct cu receptori variați, care constituie superfamilia receptorilor tirozin kinazici grupați în patru subclase cunoscute (vezi și fig. 2.45). Subclasele I și II au un domeniu extracelular bogat în resturi cisteinice repetate, în timp ce subclasele III și IV prezintă în același domeniu o structură de tip imunoglobulinic (bucle). Dimerizarea prezentă în subclasa II reprezentată de receptorii la insulină mărește afinitatea și activitatea tirozin kinazei. Legarea mesagerului primar determină o modificare conformațională a ambilor monomeri, care activează tirozin kinaza din domeniul intracelular. Această activitate poate fosforila resturile tirozinice din structura întregului complex (autofosforilare). Aceste resturi-substrat sunt de obicei localizate în regiunea de inserție a enzimei (clasele III și IV) sau în extremitatea carboxiterminală. Autofosforilarea mărește activitatea tirozin kinazei, pentru că elimină elementul de competiție al acestora cu grupările tirozinice din structura proteinelor-țintă. Dimpotrivă, fosforilarea altor aminoacizi din structura receptoare (serina sau treonina) sub acțiunea altor protein kinaze (PKC) poate diminua activitatea tirozin kinazei. Receptorii conținând activitate tirozin kinazică pot, în momentul activării, să declanșeze numeroase activități celulare (influx de Ca^{2+}, activarea antiportului Na^+/H^+, stimularea transportului de glucide și aminoacizi, stimularea PLC și a degradării PI membranar). Ieșirea de sub control a tirozin kinazelor joacă un rol central în transformarea tumorală a celulelor. În anumite tipuri de celule, mutațiile la nivelul receptorilor pot activa necontrolat tirozin kinazele, chiar în absența factorilor de creștere. Alte celule tumorale secretă un factor de creștere și supraexprimă receptorul specific cu activități anormal crescute ale tirozin kinazei.

Informaţia transmisă celulei prin mesager suferă o amplificare succesivă la nivelul treptelor enzimatice ale liniei de semnalizare activate prin formarea complexului H-R. O primă amplificare importantă este localizată la nivelul efectorului enzimatic, prin care semnalul transportat de mesagerul primar este exprimat prin formarea unui număr considerabil de molecule de mesageri secunzi intracelulari. A doua amplificare se realizează prin activarea protein kinazelor care fosforilează o cantitate de proteine celulare, realizând masa critică pentru declanşarea unui răspuns celular multiplu şi eficient. Oprirea acestui răspuns, pentru a face celula aptă să răspundă altui mesaj, se realizează prin fosfoliza indusă de protein fosfatazele specifice. Aceste sisteme enzimatice, care reprezintă cel de al doilea braţ al balanţei echilibrului celular, au focalizat eforturi de cercetare deosebite în ultimii ani. S-au descris, în paralel cu protein kinazele cunoscute, două sisteme de protein fosfataze (PP): serin-treonin protein fosfatazele şi tirozin fosfatazele.

a) *Serin-treonin protein fosfatazele* reprezintă o familie largă de molecule legate structural, ce pot fi clasificate în două tipuri principale (PP-1 şi PP-2), în funcţie de subunitatea fosforilaz kinazei pe care o defosforilează. RP-1 acţionează preferenţial pe subunitatea beta, iar PP-2 defosforilează subunitatea alfa. PP-2 a fost subclasificată în PP-2A, -B şi -C în funcţie de cation-dependenţa lor absolută. PP-2A nu necesită cationi pentru activare, în timp ce PP-2B necesită în mod absolut Ca^{2+}–CaM, iar PP-2C nu poate fi activată decât în prezenţa Mg^{2+}. PP-1 citosolic este relativ inactiv dar, legându-se prin structuri peptidice de recunoaştere de incluziunile de glicogen, reticulul sarcoplasmatic şi miofibrile, poate fi activat, manifestând o specificitate deosebită în procese legate de aceste structuri. PP-2 sunt active în citosol.

Activitatea PP-1 este reglată de două proteine inhibitoare endogene (I-1 şi I-2). I-1 devine eficace abia după fosforilarea sa de către PKA (un alt fenomen de *„cross-talk"*). Acest inhibitor, odată activat, leagă PP-1, desprinzându-l de pe structurile pe care este fixat. Odată trecut în citosol, PP-1 devine inactiv.

b) *Protein-tirozin fosfatazele* (PTP), mai puţin cunoscute, nu sunt structural omoloage cu PP-1 şi -2 (spre deosebire de PK, care au un precursor comun şi omologie avansată). În timp ce unele PTPaze de dimensiuni mici sunt citosolice (PTPaza-18 şi PTPaza limfocitelor T), altele sunt proteine membranare mari, integrale, cu o structură ce sugerează existenţa unor receptori extracelulari cu liganzi încă neidentificaţi. Este cazul PTPazei CD45 (antigen leucocitar comun, implicat în procesele imunităţii celulare) sau al PTPLAR (proteina legată de antigenul leucocitar comun), care are o structură asemănătoare cu N-CAM (molecula de adeziune a celulelor neurale), importantă în dezvoltarea sistemului nervos.

3. PROPRIETĂŢILE FUNDAMENTALE ALE MATERIEI VII

3.1. EXCITABILITATEA

Organismele vii prezintă trei proprietăţi fundamentale: excitabilitatea, metabolismul şi reproducerea. Dacă metabolismul şi reproducerea sunt, în general, atributul altor ramuri ale ştiinţelor fundamentale, excitabilitatea este domeniul exclusiv al ştiinţelor fiziologice.

Excitabilitatea este proprietatea materiei vii de a reacţiona prin manifestări specifice (contracţie, secreţie, elaborarea influxului nervos etc.) la acţiunea unor stimuli (variaţii energetice calitativ-cantitative) din mediul ambiant.

Această proprietate, comună tuturor structurilor vii, este esenţială şi complet dezvoltată în cazul celulelor nervoase şi musculare.

Starea de repaus celular este caracterizată prin stabilirea unui echilibru metabolic trădat, în ultimă instanţă, de echilibrul de încărcare electrică a celor două feţe membranare. Variaţii energetice exterioare (uneori şi interne), acţionând asupra celulei vii, determină perturbarea echilibrului respectiv, declanşând astfel un lanţ de procese fizico-chimice intracitoplasmatice, a căror consecinţă este răspunsul specific celular, starea de excitabilitate.

Orice agent din mediul ambiant capabil să determine reacţie de răspuns din partea unei structuri vii poartă numele de *excitant*.

În funcţie de caracteristicile lor, excitanţii se clasifică în excitanţi generali şi excitanţi specifici. Excitanţii generali sunt reprezentaţi de orice variaţie energetică capabilă să determine răspuns din partea celulelor vii, indiferent de particularităţile lor morfo-funcţionale. Din această categorie fac parte excitanţii artificiali care, în funcţie de natura lor, pot fi: *fizici* (mecanici, termici, electrici, radiaţii etc.) sau *chimici* (acizi, baze, săruri etc). În laborator se utilizează ca excitant curentul electric, întrucât prezintă o serie de avantaje: produce modificări reversibile, aşa încât poate fi repetat cu uşurinţă; poate fi aplicat o anumită durată, dar, în acelaşi timp, se poate stabili exact momentul aplicării. Un exemplu de excitant fiziologic specific este influxul nervos pentru fibra musculară. Nervii şi muşchii sunt ţesuturi excitabile.

Dacă excitabilitatea unei celule este în funcţie de intensitatea proceselor metabolice intracitoplasmatice, materializarea ei reclamă o serie de condiţii şi din partea stimulului, cunoscute sub numele de legile generale ale excitabilităţii:

a) apariţia reacţiei de răspuns din partea unui ţesut viu, la stimulare, se produce numai în cazul în care excitantul are o anumită intensitate – intensitatea prag sau liminară;

b) stimularea subliminară produce modificări membranare locale care pot genera starea de excitaţie în cazul în care se repetă la scurte intervale de timp;

c) creşterea intensităţii stimulului este urmată în cadrul anumitor structuri de o amplificare proporţională a reacţiei de răspuns, până la o manifestare maximă – reacţie maximală. După acest moment, oricât ar creşte intensitatea excitantului, reacţia de răspuns nu se mai modifică;

d) răspunsul celular apare după un anumit interval de timp din momentul acţiunii excitantului. Acest interval poartă numele de perioadă de latenţă sau timp de latenţă şi este necesar producerii modificărilor fizico-chimice intracitoplasmatice capabile să traducă stimulul în reacţie de răspuns;

e) excitantul trebuie să acţioneze cu o anumită bruscheţe şi să persiste o durată minimă de timp pentru a produce stimularea celulei;

f) procesul de stimulare produce modificări de excitabilitate în structura vie, aşa încât aceasta se va comporta diferit în condiţiile unui nou impact cu variaţii energetice din mediul înconjurător.

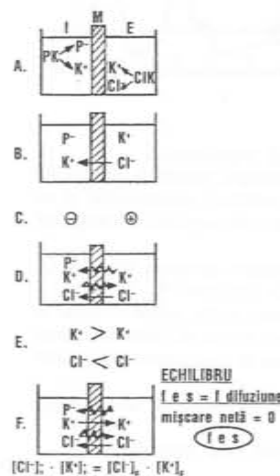
Manifestările primare ale acţiunii oricărui agent excitant sunt localizate la nivelul interfeţei celulă-mediu, adică la nivelul membranei celulare. Orice modificare indusă la nivelul membranei celulare determină modificări de permeabilitate, urmate de schimburi ionice ce alterează repartiţia sarcinilor electrice între mediul extra- şi cel intracelular. În acest mod, membrana iese din starea de echilibru caracteristică repausului şi devine sediul unor modificări de potenţial electro-chimic caracteristice stării de activitate. În funcţie de intensitatea şi capacitatea de propagare a acestor modificări, se pot deosebi două categorii de membrane celulare:

Membranele zise „inexcitabile", în care modificările de permeabilitate, fluxurile ionice sunt reduse ca amplitudine şi nu se propagă (de exemplu, membrana celulelor hepatice, conjunctive, osoase etc.). În astfel de membrane nu apar potenţiale de acţiune, deşi modificările de permeabilitate ionică continuă să fie principala modalitate de declanşare a răspunsului celular specific.

Membranele excitabile propriu-zise, în care modificările de permeabilitate ionică determină variaţii importante de potenţial electro-chimic, ce se pot propaga sub denumirea de potenţiale de acţiune. În cazul acestor membrane (din neuroni şi fibrele musculare), expresia cea mai evidentă şi simplu de urmărit a excitării este manifestarea electrică. În studiul şi înţelegerea funcţiei acestor ţesuturi, tehnicile electro-fiziologice ocupă un loc de prim ordin. Ele surprind rapid şi specific atât încărcarea electrică a celulelor excitabile, cât şi viteza de conducere diferită a undei de excitaţie. Substratul funcţional al acestor procese este asigurat de potenţialul de acţiune, iar substratul structural îl reprezintă canalele ionice voltaj-dependente.

3.1.1. BAZELE ELECTRO-CHIMICE ALE EXCITABILITĂŢII NEURONALE

Particularităţile structurale şi metabolice ale neuronului şi prelungirilor sale sunt subordonate funcţiei sale fundamentale de a prelua şi transmite mesaje, asigurând reacţia adaptativă integrată a organismului la condiţiile mediului înconjurător. Datorită acestui fapt, se consideră că excitabilitatea şi conductibilitatea sunt principalele caracteristici funcţionale neuronale. Ambele sunt, în esenţă, proprietăţi şi moduri de răspuns ale membranei celulare neuronale, care răspunde prin modificări de permeabilitate şi fenomene electro-chimice la stimulii din mediu.



3.1.1.1. Originea potenţialului de repaus

Bernstein (1902) şi Nernst (1908) sunt cei care au emis ipoteza că potenţialul de repaus al membranei rezultă din fenomenele electro-chimice ce asigură starea de echilibru ionic la nivelul acestei formaţiuni cu permeabilitate selectivă. Cu alte cuvinte, potenţialul de repaus al membranei este generat de diferenţele de concentraţie ionică dintre cele două medii, intra- şi extracelular, în condiţiile în care fluxul net al ionilor ce traversează membrana în ambele sensuri este egal cu zero, realizându-se starea de echilibru.

Se ştie că repartiţia ionilor între două compartimente separate de o membrană selectiv permeabilă este dictată de forţele de difuziune şi

Fig. 3.1. Echilibrul Donnan. I şi E, două soluţii separate printr-o membrană semipermeabilă (M). P, anion impermeant. Cl^- şi K^+, anioni şi respectiv cationi permeanţi. *A:* starea iniţială. *B:* Cl^- traversează prin gradient de concentraţie. *C:* se realizează o diferenţă de încărcare electrică. *D:* forţa electrostatică determină fluxul de sens contrar al K^+ şi Cl^-. *E:* apar diferenţe de concentraţie. *F:* apare starea de echilibru (Donnan) când fluxul net de substanţe difuzibile este nul. Între cele două compartimente există diferenţe de concentraţie şi încărcare electrică, ce se anulează reciproc.

cele electrostatice. Când forţele de difuziune tind să egaleze forţele electrostatice opuse ca sens, se ajunge la o stare de echilibru, cunoscută şi sub numele de echilibru Donnan. În condiţiile echilibrului, cele două fluxuri de ioni, cel generat de forţele de difuziune şi cel generat de forţele electrostatice, sunt egale şi de sens contrar, mişcarea netă a ionilor fiind egală cu zero (fig. 3.1).

Starea de echilibru menţionată poate fi exprimată prin *legea Nernst*, ce permite aflarea diferenţei de potenţial generate de repartiţia la echilibru a unei specii ionice date ($I^{+/-}$).

Forţele electrostatice sunt reprezentate de lucrul mecanic ce trebuie depus pentru traversarea membranei de către ionul respectiv împotriva diferenţei de potenţial existente.

$$W = Z \times E \times F \tag{1}$$

în care W este lucrul mecanic; Z = valenţa ionului; E = diferenţa de potenţial şi F = sarcina (96 000 coulombi).

În mod similar, *forţele de difuziune* pot fi exprimate prin lucrul mecanic ce trebuie depus pentru traversarea membranei de către acelaşi ion împotriva diferenţei de concentraţie:

$$W = R \times T \times \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \tag{2}$$

în care R este constanta universală a gazelor; T = temperatura absolută; $\log_e$ = logaritmul natural; $(I^{+/-})_i$ şi $(I^{+/-})_e$ = concentraţia ionului în mediul intra- şi, respectiv, extracelular.

La echilibru, când cele două forţe sunt egale:

$$Z \times E \times F = R \times T \times \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \tag{3}$$

de unde:

$$E \times I^{+/-} = \frac{RT}{ZF} \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \tag{4}$$

Relaţia (4) este cunoscută şi sub denumirea de *legea lui Nernst* şi arată că repartiţia la echilibru a unui ion pe cele două feţe ale membranei celulare determină un potenţial de repaus. Deoarece la 37° şi în cazul ionilor monovalenţi:

$$\frac{RT}{ZF} = 61 \tag{5}$$

rezultă că valoarea acestui potenţial depinde de diferenţa de concentraţie ionică între cele două medii, astfel încât, trecând de la $\log_e$ la $\log_{10}$:

$$E = 61 \log \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \tag{6}$$

Referindu-se la o singură specie ionică, ecuaţia Nernst furnizează valori pentru diferenţa de potenţial realizată de un ion (potenţialul de echilibru). Generalizând această ecuaţie, Goldman-Hodgkin şi Katz au arătat că potenţialul de repaus transmembranar poate fi considerat ca fiind suma potenţialelor de echilibru pentru principalele specii ionice aflate în mediul extra- şi respectiv intracelular (Na^+, K^+, Cl^-), în funcţie de permeabilitatea membranei pentru fiecare tip de ion:

$$E_m = \frac{RT}{F} \log \frac{P_K(K^+)_e + P_{NA}(Na^+)_e + P_{Cl}(Cl^-)_i}{P_k(K^+)_i + P_{NA}(Na^+)_i + P_{Cl}(Cl^-)_e} \qquad (7)$$

Ecuația Goldman-Hodgkin-Katz

în care E_m este potențialul transmembranar, P_K, P_{Na} și P_{Cl} reprezintă permeabilitățile membranei pentru ionii în cauză, iar restul simbolurilor au semnificațiile deja expuse.

Utilizând relațiile de mai sus și cunoscând concentrațiile ionice, s-au putut calcula potențialele de echilibru pentru fiecare specie ionică. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.I.

Se poate observa că doar în cazul clorului și, mai ales, al potasiului potențialele de echilibru sunt apropiate de valorile măsurate cu microelectrozi ale potențialului transmembranar (E_m). Potențialul de echilibru al sodiului este de sens contrar.

TABELUL 3.I

Concentrațiile ionice și potențialele de echilibru membranar

Specia ionică	*Concentrație (mM/l)*		*Potențialul de echilibru E_i (mV)*
	Intracelular	*Extracelular*	
Clor	4	120	− 70
Potasiu	145	4	− 90
Sodiu	12	145	+ 60 mV

Din cele de mai sus (vezi ecuația Goldman), rezultă că participarea unui ion la geneza potențialului transmembranar (E_m) depinde nu numai de repartiția sa, ci și de permeabilitatea membranară de care beneficiază. Cu cât permeabilitatea este mai redusă, cu atât participarea sa la geneza potențialului transmembranar scade, iar potențialul său de echilibru are valori mai reduse. De aici concluzia că, în condiții de repaus, permeabilitatea membranei față de Na^+ este practic nulă, în timp ce permeabilitatea față de K^+ și Cl^- atinge valori foarte mari.

Faptul că interiorul celulei conține anioni mari, nepermeanți, ce atrag și fixează K^+, a dus la concluzia că în geneza potențialului transmembranar de repaus repartiția K^+ este fenomenul primar, în timp ce repartiția Cl^- este un fenomen secundar, determinat de polarizarea prealabilă a membranei. Astfel se explică de ce potențialele măsurate sunt mai apropiate de valorile de echilibru calculate pentru K^+.

Impermeabilitatea de repaus a membranelor excitabile la ionii de Na^+ a primit numeroase explicații ce pot fi rezumate după cum urmează:

– ionii de Na^+, datorită hidrofiliei accentuate au un diametru mai mare decât cei de K^+, ceea ce le reduce mult posibilitatea de permeație prin „porii" membranei;

– numărul canalelor specifice pentru Na^+ la nivelul membranei în repaus este mult mai mic decât cel al canalelor specifice pentru K^+;

– zonele prin care Na^+ poate traversa membrana sunt blocate în repaus de barierele de permeabilitate ce se deschid în momentul stimulării (vezi mai sus);

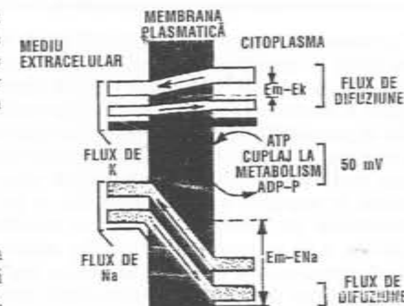
– fluxul transmembranar de Na^+ există și în repaus (deși de 20–25 de ori mai redus decât cel pentru K^+). Acest flux poate fi total contracarat de pompa de Na^+/K^+, care asigură evacuarea permanentă a ionilor de Na^+ pe măsură ce pătrund în interiorul celulei.

Asigurând anularea influxului de Na^+ se poate considera că pompa de Na^+/K^+ joacă un rol de factor electrogen, contribuind la menținerea potențialului de membrană la valorile de repaus.

Concluzii. Rezumând datele expuse cu privire la originea potențialului de repaus transmembranar, se poate afirma că acest potențial este generat de inegalitatea de concentrație ionică dintre mediul intracelular și cel extracelular, fiind un fenomen electro-chimic de membrană. Această inegalitate de concentrație este menținută prin:

– *factori pasivi* (permeabilitate selectivă, echilibrul Donnan);

Fig. 3.2. Schema sintetică a fluxurilor de difuziune și de transport activ de sodiu și potasiu, prin membrană, la starea de echilibru. Pe verticală: diferența de potențial electro-chimic creată de trecerile pasive și active transmembranare ale ionilor. Pe orizontală: direcțiile fluxurilor ionice. Punctat: mișcările active. În alb: fluxurile de difuziune. Lărgimea zonelor este proporțională cu intensitatea fluxurilor.



– *factori activi* (transportul activ de Na^+/K^+).

Acțiunea acestor factori este rezumată în figura alăturată, ce prezintă fluxurile transmembranare active și pasive, precum și consecința lor electro-chimică (fig. 3.2).

3.1.1.2. **Parametrii excitabilității**

Pragul de excitație: aplicarea unui stimul slab nu determină apariția potențialului de acțiune, ci doar a unui răspuns local ce se manifestă ca o depolarizare limitată la o porțiune a membranei. Pe măsură ce intensitatea stimulului crește, depolarizarea se accentuează. Abia în momentul în care stimulul determină depolarizarea cu valori de 10–15 mV apare potențialul de acțiune, ce se propagă neschimbat (nedecremențial), cu viteză finită de-a lungul membranei nervoase. Orice creștere ulterioară a stimulului nu determină creșteri ale răspunsului (legea „tot sau nimic"). Intensitatea stimulării ce determină depolarizarea locală a membranei până la valori la care se declanșează potențialul de acțiune poartă numele de prag de excitație (fig. 3.3).

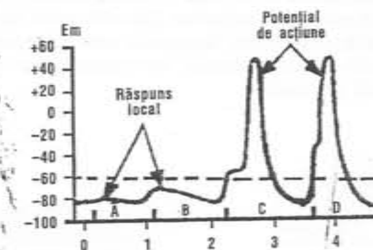


Fig. 3.3. Pragul de excitație și declanșarea potențialului de acțiune. Stimulii subliminari declanșează depolarizări locale progresiv crescânde. Depășirea pragului determină lansarea potențialului de acțiune.

După intensitatea lor, stimulii se împart în subliminari, liminari (prag) și supraliminari.

Relația intensitate-durată (reobază, cronaxie): valoarea pragului de excitație variază în funcție de tipul și starea structurii nervoase. Determinarea sa este necesară în vederea stabilirii excitabilității și se poate realiza în condițiile stimulării electrice cu stimuli rectangulari, caracterizați prin amplitudine (măsurată în mV sau mAmp) și durată.

Cu cât intensitatea stimulului este mai mare, cu atât timpul necesar pentru atingerea pragului de excitație este mai scurt. Această relație este exprimată de hiperbola din figura alăturată (fig. 3.4).

Întrucât determinarea exactă a intensității prag este dificilă, având în vedere panta redusă a curbei la acest nivel, s-a propus definirea excitabilității prin durata necesară aplicării unui stimul de intensitate mare în vederea atingerii pragului de excitație. În acest mod se ating niveluri ale curbei în care panta este maximă și determinările devin precise.

Principiul metodei a fost dezvoltat de Lapicque (1903) și se bazează pe utilizarea următoarelor mărimi:

– *reobaza:* cea mai mică intensitate de curent ce produce excitație într-un timp nedefinit;

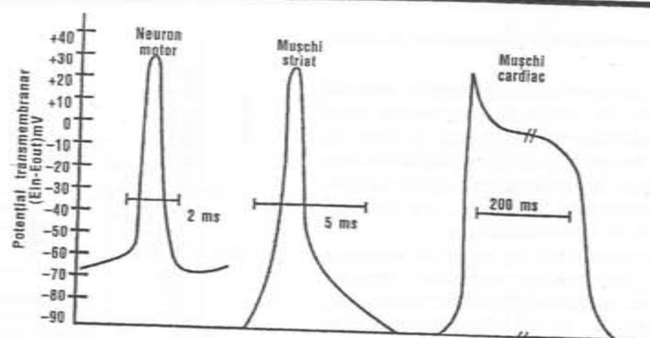


Fig. 3.4. Durata potențialului electric membranar al neuronului motor, fibrei musculare striate și a mușchiului cardiac.

– *timp util principal:* cel mai scurt interval în care un curent de intensitatea reobazei atinge pragul de excitație;

– *cronaxia:* timpul util minim în care un curent rectangular de intensitate egală cu dublul reobazei determină excitație.

Detaliile tehnice și interpretative ale metodei vor fi dezvoltate în cadrul altor capitole. Metoda are o valoare deosebită, mai ales atunci când se urmărește determinarea excitabilității neuro-musculare pe baza apariției contracției musculare prag. Cum determinarea acestui prag este dificilă și adesea subiectivă, este lesne de înțeles de ce utilizarea cronaximetriei reprezintă o importantă posibilitate de apreciere a excitabilității sistemului.

Acțiunea polară a curentului galvanic: efectele aplicării curentului continuu la nivelul unei fibre nervoase depind de polaritatea electrodului în cauză. La nivelul catodului, printr-un mecanism similar, se vor acumula sarcini negative ce vor determina o creștere a diferenței de potențial (hiperpolarizare). Aceste modificări de polaritate ale curentului aplicat au o importanță electro-fiziologică deosebită.

Se știe că potențialul de acțiune apare ori de câte ori stimulul este capabil să depolarizeze membrana la valoarea pragului de excitație (de exemplu, de la –70 mV, la –10, –15 mV). Depolarizarea determinată de catod apropie potențialul de membrană de valoarea prag. Intensitatea stimulării necesare pentru a atinge pragul va fi, prin urmare, redusă și excitabilitatea zonei în cauză va crește. Astfel se explică de ce în cazul stimulării electrice cu curent galvanic se consideră ca electrod stimulator, la închiderea circuitului, catodul. În cazul deschiderii circuitului, datorită inversării de flux, situația se inversează.

Modificările de excitabilitate ce au loc într-un nerv sau într-o fibră nervoasă traversată de un curent subliminar sunt descrise sub denumirea de *electrotonus*. La nivelul catodului, scăderea excitabilității se numește catelectrotonus, în timp ce hiperexcitabilitatea determinată de anod este cunoscută sub denumirea de anelectrotonus. Având în vedere că propagarea electrotonică a curentului subliminar se face decremențial, catelectrotonusul și anelectrotonusul scad pe măsură ce ne îndepărtăm de electrodul de stimulare.

Faptul că cele două fenomene nu au aspect în oglindă se explică prin proprietățile de redresor ale membranei neuronale. Rezistența acestei structuri este mult mai mică pentru curentul de „ieșire" ce apare la nivelul catodului, decât pentru curentul de „intrare" ce apare la nivelul anodului și în preajma sa.

Fenomenele de electrotonus și de conducere electrotonică reprezintă fenomene pasive, ce rezultă din proprietățile fizice ale membranei. Cunoașterea lor este importantă în interpretarea unor situații fiziologice reale. Potențialele de acțiune sau depolarizările locale ce apar în cursul activității neuronale cunosc un anumit grad de propagare electrotonică la nivelul structurii în cauză sau al structurilor din vecinătate, determinând astfel stări de electrotonus cu modificările de excitabilitate corespunzătoare.

3.1.1.3. **Răspunsul local**

În cursul aplicării unor stimuli subliminari depolarizanți (catod), în afara modificării pasive a potențialului de membrană și suprapunându-se acesteia, apare și o depolarizare activă a membranei. Această depolarizare este de amplitudine redusă și se propagă pasiv pe distanțe foarte reduse, de unde și denumirea de *răspuns local*. Anticipând, apariția acestui răspuns se explică prin faptul că stimulul subliminar depolarizant realizează o permeabilizare parțială a membranei pentru ionii de sodiu. Pătrunderea acestor ioni determină răspunsul local, ce se menține un scurt interval și după încetarea acțiunii stimulului depolarizant. Răspunsul local poate fi considerat un caz particular al potențialului de acțiune. În ambele cazuri, mecanismul generator este permeabilizarea la sodiu a membranei, cu deosebire că, în cazul potențialului de acțiune, permeabilizarea este totală. În tabelul 3.II sunt comparate caracteristicile celor două moduri de răspuns.

TABELUL 3.II

Caracteristicile răspunsului local comparativ cu cele ale potențialului de acțiune

	Răspuns local	*Potențial de acțiune*
Stimul	subliminar	supraliminar
Mecanism	permeabilizare parțială la Na^+	permeabilizare totală la Na^+ etc.
Propagare	locală, decremențială (electronică)	la distanță, nedecremențială (activă)
Amplitudine și durată	proporțională cu stimulul (răspuns gradat)	constantă la orice stimul supraliminar

Răspunsul local se caracterizează prin fenomenul de șumație temporală și spațială.

Aplicarea unor stimuli subliminari cu frecvență mare (la intervale scurte) determină, prin suprapunerea depolarizărilor succesive, răspunsul exploziv reprezentat de potențialul de acțiune. Același efect se obține dacă se aplică simultan stimuli subliminari în puncte foarte apropiate ale membranei (sumație spațială). În ambele cazuri, făcând abstracție de detalii ce vor fi reluate mai jos, fenomenul se explică astfel: orice stimul depolarizant determină un răspuns în măsura în care este capabil să deschidă un număr de canale de sodiu în membrana neuronală. Suprapunerea în timp sau spațiu a deschiderii acestor canale permite atingerea momentului în care, în porțiunea stimulată, permeabilizarea este totală și se declanșează potențialul de acțiune.

3.1.1.4. **Potențialul de acțiune. Teoria ionică**

Atingerea pragului de excitație determină declanșarea unui fenomen membranar exploziv, a cărui expresie electrică este potențialul de acțiune. Înregistrarea detaliată, așa cum va fi descrisă mai jos, se realizează cu microelectrozi (metodă unipolară) la nivelul structurii nervoase elementare izolate (neuron sau fibră nervoasă). O reprezentare tipică a potențialului de acțiune înregistrat într-o fibră nervoasă este prezentată în fig. 3.5.

Cercetările realizate de Hodgkin, Huxley și Katz pe axoni giganți au dus la cunoașterea mecanismelor ionice ce stau la baza secvenței de fenomene electrice (teoria ionică a potențialului de acțiune). Fenomenele s-ar desfășura în ordine astfel:

– *perioada de latență:* reprezintă intervalul de timp dintre momentul stimulării și începutul potențialului de acțiune. Are o

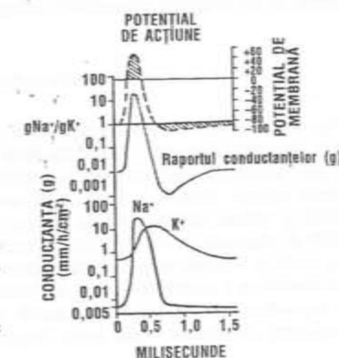


Fig. 3.5. Modificarea conductanțelor pentru Na^+ și K^+ în cursul potențialului de acțiune.

durată redusă (0,1 ms pentru majoritatea structurilor) şi, în cursul său, potenţialul de membrană se deplasează progresiv de la valoarea de repaus la valoarea pragului de excitaţie. În această perioadă, permeabilitatea membranei la ionii de Na^+ (conductanţa la Na^+ exprimată în gNa^+) creşte rapid de la valoarea de repaus, apropiată de 0, la valori maxime, de câteva sute de ori mai mari;

– *depòlarizarea:* după perioada de latenţă, influxul de avalanşă a ionilor de Na^+ determină o depolarizare totală a membranei, continuată cu o trecere în zona valorilor pozitive, denumită *„overshoot"*. Apare o deflexiune pozitivă, cu amplitudinea de cca 100–120 mV, ce atinge vârful în interval de aproximativ 1 ms;

– *repolarizarea rapidă:* acumularea masivă de Na^+ în interior acţionează ca o frână, reducând la nivelul vârfului undei pătrunderea acestui ion. Ulterior, datorită închiderii automate a canalelor de sodiu, conductanţa membranei pentru acest ion revine la valoarea de repaus. Ionii de Na^+ pătrunşi rămân astfel fixaţi în interiorul celulei şi potenţialul se menţine aproape de valoarea de vârf, până în momentul în care începe al doilea fenomen declanşat de excitaţie, şi anume creşterea de 10–40 de ori a conductanţei pentru K^+. Ionii de K^+, împinşi de diferenţa de concentraţie şi încărcare, părăsesc celula. Acest fapt determină o revenire a potenţialului spre zona valorilor negative (repolarizare). În structurile nervoase, conductanţa la K^+ începe să crească la cca 1 ms după începutul potenţialului de acţiune. Datorită acestui fapt, repolarizarea începe abrupt, chiar de la vârf (*spike*-potenţial). În alte structuri (fibra miocardică), creşterea conductanţei la K^+ începe cu o oarecare întârziere, fapt ce determină apariţia unui platou de durată variabilă (vezi capitolul respectiv). Trebuie subliniat faptul că repolarizarea are loc prin ieşirea potasiului în condiţiile în care raportul de concentraţie ionică (Na^+/K^+) este inversat faţă de situaţia de repaus;

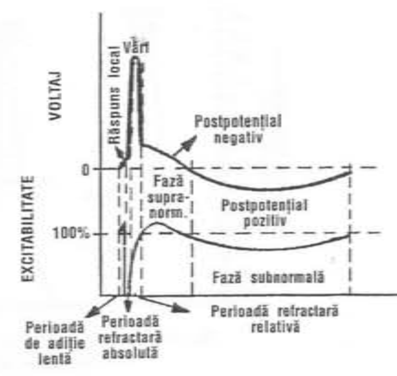
– *postpotenţialul negativ:* reprezintă partea finală a repolarizării şi se manifestă ca o întârziere a repolarizării ce devine mai lentă faţă de perioada iniţială, rapidă. Acest postpotenţial se datorează excesului de sodiu intracelular. Acest exces, menţinut prin permeabilitatea scăzută faţă de ion, nu poate fi compensat rapid prin ieşirea K^+, a cărui conductanţa a atins deja valoarea maximă, începând să revină spre normal. Acest postpotenţial durează în general câteva milisecunde şi reprezintă cam 5% din valoarea *spike*-potenţialului. La sfârşitul acestei perioade, compensarea excesului de sodiu se realizează prin două mecanisme. Primul este reprezentat de fenomenul de difuziune ionică dinspre zona imediat adiacentă membranei spre restul citoplasmei. În acest mod se poate asigura revenirea la potenţialul de repaus, chiar în absenţa unei evacuări a sodiului spre exterior. Având în vedere capacitatea totuşi limitată de încărcare cu sodiu a citoplasmei, pomparea activă a sodiului spre exterior este al doilea mecanism, mai lent, de „reîncărcare" a membranei excitabile;

– *postpotenţialul pozitiv:* revenirea la valori de repaus a potenţialului transmembranar la sfârşitul postpotenţialului negativ este un fenomen tranzitoriu. Activitatea pompei ionice de Na^+/K^+, în condiţiile unui exces de sodiu intracelular şi ale unei pierderi a potasiului, face ca evacuarea sodiului să determine un deficit intracelular tranzitoriu de sarcini pozitive. Acest deficit determină hiperpolarizarea membranei pe o durată de 80–100 ms. Acest postpotenţial pozitiv are valori în general foarte reduse (maximum 1–2% din valoarea *spike*-potenţialului). Faptul că este legat de activitatea de transport activ este subliniat de coincidenţa sa cu creşterea consumului energetic al nervului şi cu degajarea de căldură.

3.1.1.5. **Modificările excitabilităţii în cursul potenţialului de acţiune**

Un stimul atinge valoarea prag atunci când determină permeabilizarea totală la sodiu a membranei excitabile. În cursul perioadei de latenţă, când numărul canalelor de sodiu deschise creşte treptat, membrana devine mai excitabilă decât în repaus. Durata scurtă a latenţei face ca acest fenomen să aibă o valoare funcţională redusă. Mult mai importantă este *perioada refractară absolută*, care coincide cu perioada ascendentă şi vârful potenţialului de acţiune. Canalele de sodiu fiind deschise în totalitate, structura este incapabilă să răspundă la un alt stimul supraadăugat. În perioada repolarizării rapide, când permeabilitatea la sodiu scade la normal, reapare posibilitatea stimulării membranei prin deschiderea unor canale de sodiu. Această restabilire a excitabilităţii are loc însă în condiţiile unei ieşiri rapide a K^+, ce compensează în parte efectul depolarizant al intrării Na^+. Datorită acestui fapt, atingerea pragului de excitaţie se face mai greu şi la intensităţi de stimulare mai mari. Perioada se numeşte *refractară relativă* (fig. 3.6).

Fig. 3.6. Modificările excitabilităţii în cursul potenţialului de acţiune.



În perioada postpotenţialului negativ, datorită închiderii canalelor de sodiu şi persistenţei unei depolarizări a membranei, se realizează o stare de hiperexcitabilitate. Stimulul va atinge depolarizarea prag la intensităţi mai reduse. În cursul postpotenţialului pozitiv, hiperpolarizarea membranei determină, din aceleaşi considerente, o stare de hipoexcitabilitate.

Potenţialul de acţiune este un mijloc de informare privind durata şi amplitudinea stimulării. Stimulii subliminari determină apariţia răspunsurilor locale, care, nefiind propagate, pot juca un rol informaţional doar în măsura în care realizează modificări ale excitabilităţii şi conductibilităţii nervoase. Depăşirea pragului de excitaţie determină apariţia potenţialului de acţiune, de durată şi amplitudine invariabile, indiferent de natura, durata sau importanţa stimulării. Potenţialul de acţiune oferă informaţii doar privind apariţia unui excitant supraliminar. Dacă problema naturii stimulului este rezolvată prin existenţa receptorilor şi căilor specifice senzitivo-senzoriale, semnalarea celorlalte caractere se realizează prin codificarea lor în frecvenţă.

Depolarizarea membranei neuronale generată de un stimul determină apariţia unui potenţial de acţiune, care prin însăşi mecanismele sale este urmat de repolarizare. Dacă stimulul se prelungeşte pe o durată mai mare, atunci repolarizarea membranei este tranzitorie, fiind urmată de un nou potenţial de acţiune.

Procesul se repetă cu o frecvenţă mai mare sau mai mică în funcţie de intensitatea stimulării şi pe toată durata sa. Prin urmare, celula nervoasă reacţionează la stimulare trimiţând în reţeaua neuronală trenuri (succesiuni) de potenţiale de acţiune, al căror număr şi frecvenţă transportă codificat informaţii asupra caracterelor stimulului. Pentru înţelegerea acestui fapt, Adrian a primit în 1932 premiul Nobel. Fenomenele de acomodare, electrotonus, precum şi intervenţia receptorilor şi a sinapselor contribuie, prin modularea frecvenţei, la îmbogăţirea conţinutului mesajului nervos.

3.1.1.6. **Acomodarea şi panta limită**

În măsurarea excitabilităţii se utilizează întotdeauna stimuli rectangulari, a căror instalare este bruscă. Între bruscheţea stimulului şi excitabilitate există o relaţie directă. La stimulări în care atingerea valorii maxime se face treptat, apare o scădere a excitabilităţii, denumită *acomodare*. Cu cât panta de instalare a curentului scade, cu atât creşte pragul de excitaţie. Există o *pantă limită*, sub care pragul creşte atât de mult, încât practic nu se poate obţine un răspuns. Acest fenomen se explică prin prisma teoriei ionice a potenţialului de acţiune. Pe măsură ce se instalează, se deschide un număr subliminar de canale de sodiu. Această deschidere durează însă un timp limitat şi constant (timp de inactivare a canalului). Atunci când se atinge o valoare de stimulare egală cu aceea prag din cazul unei stimulări bruşte, o parte din canalele de sodiu (cele deschise la început) sunt deja reînchise, astfel încât deschiderea totală se obţine la un prag crescut. La acest fenomen contribuie şi faptul că deschiderea canalului de sodiu este urmată la un interval invariabil de creşterea conductanţei la potasiu. Alături de reînchiderea canalelor de Na^+, efluxul de K^+ contribuie şi el la creşterea pragului de excitaţie (acomodare).

3.1.1.7. **Descărcarea repetitivă. Automatismul**

Scăderea potenţialului de membrană la valoarea prag determină declanşarea potenţialului de acţiune. Acest fenomen a putut fi observat, de exemplu, în condiţiile scăderii calciului extracelular (tetanie). S-a

arătat că ionii de calciu împiedică, prin competiție, pătrunderea ionilor de sodiu și depolarizarea membranei. În lipsa calciului, pătrunderea ionilor de sodiu determină o depolarizare progresivă, care în momentul atingerii pragului duce la apariția potențialului de acțiune. Declanșarea acestui potențial de acțiune este urmată, așa cum s-a văzut, de restabilirea valorilor de repaus ale potențialului transmembranar. La sfârșitul repolarizării, pătrunderea ionilor se reia și apare un nou potențial de acțiune ș.a.m.d. Astfel se explică hiperexcitabilitatea neuro-musculară observată în tetania hipoparatiroidiană sau de altă natură. Fenomenul de descărcare repetativă se observă și în mod normal, în cazul altor structuri excitabile zise automate (țesut autonom cardiac, *pacemaker*-ii din musculatura netedă viscerală, unii centri nervoși). În acest caz este vorba, de obicei, de o creștere prelungită sau permanentă a permeabilității membranare la sodiu. Cauzele acestei creșteri nu sunt cunoscute. Se presupune că ar fi vorba de o conformație particulară a membranei elementului respectiv. Cu cât permeabilitatea este mai mare, cu atât pătrunderea Na^+ este mai rapidă și frecvența impulsurilor automate mai mare. Adeseori este necesar, în vederea asigurării unei repolarizări complete, ca și creșterea permeabilității la K^+ generată de potențialul de acțiune să fie mai mare decât cea normală. Astfel apare, prin ieșirea K^+, o stare de hiperpolarizare la nivelul membranei, ce asigură ritmul de descărcare. În absența acestei modificări, depolarizarea s-ar putea prelungi, neluând aspectul ritmic descris. Într-un astfel de sistem, în care pragul de excitație este practic foarte scăzut, un stimul extern unic poate genera un răspuns repetativ de frecvență și durată variabile.

3.1.1.8. Factorii ce scad excitabilitatea

În afara fenomenului de acomodare, excitabilitatea este scăzută și de anumite condiții particulare, cum ar fi:

- creșterea Ca^{2+} din mediu (scade permeabilitatea la Na^+);
- scăderea K^+ din mediu (hiperpolarizare); se întâlnește în așa-zisa paralizie familială periodică;
- utilizarea anestezicelor locale, care reduc permeabilitatea membranei la sodiu (cocaină, tetracaină, procaină).

3.2. CONDUCTIBILITATEA

Proprietatea structurii nervoase de a conduce la distanță potențialul de acțiune generat de un stimul supraliminar se numește conductibilitate. Și această proprietate este, de fapt, un fenomen de membrană.

3.2.1. CONDUCEREA ÎN FIBRELE NERVOASE AMIELINICE

Faptul că fibrele nervoase conduc potențialul de acțiune a determinat compararea lor cu un cablu electric. De fapt, caracteristicile lor electrice, departe de a fi ideale (miezul conductor cu rezistență mare și învelișul izolator cu rezistență ineficientă), le fac de 10^{12} ori mai puțin eficace decât orice cablu electric utilizabil. Posibilitatea de a conduce unde de depolarizare este conferită fibrelor nervoase de faptul că reprezintă un cablu electric, în a cărui structură sunt inserați, practic continuu, amplificatori biologici care susțin nedecremențial amplitudinea potențialului condus. Acești amplificatori sunt reprezentați de jocul de permeabilități ionice ce stă la baza apariției potențialului de acțiune.

Mecanismul conducerii influxului nervos se realizează prin așa-zișii curenți locali, descriși pentru prima oară de Hermann (1879). În momentul producerii potențialului de acțiune, pe o anumită lungime a membranei („lungime de undă" a influxului nervos: 16–60 mm), are loc o inversare a potențialului de membrană. Pe fața internă a membranei, în zona respectivă apare, de exemplu, un potențial de +40 mV, în timp ce la numai câteva zecimi de milimetru potențialul este la valoarea de repaus – 80 mV. Sub acțiunea acestei diferențe de potențial, cationii transportori de sarcină migrează spre zona polarizată (în repaus) și, acumulându-se la acest nivel,

determină depolarizarea. Circuitul este completat prin membrană și mediul extracelular, unde sarcinile se vor deplasa dinspre regiunea aflată în repaus spre zona inițial depolarizată (fig. 3.7).

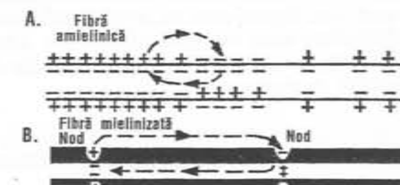


Fig. 3.7. Conducerea nervoasă. *A:* Curenți Hermann. *B:* Conducere saltatorie.

În momentul în care depolarizarea realizată prin acest circuit local atinge pragul, se declanșează mecanismele ionice care generează un nou potențial de acțiune în zona imediat învecinată. În același timp, prin mecanismele repolarizării, în zona inițială se restabilește potențialul de repaus. În acest mod, potențialul de acțiune se propagă autoregenerativ și nedecremențial din aproape în aproape.

Faptul că potențialul de acțiune propagat electrotonic pe distanțe scurte reprezintă un stimul supraliminar ridică problema modului în care este împiedicată transmiterea excitației și la alte fibre amielinice aflate adesea într-o intimă vecinătate (conducere izolată). Acest fapt se poate înțelege dacă se ține seama de faptul că, în zona de propagare, curentul este de tip catodic (depolarizant) pentru fibra nervoasă în cauză și anodic (hiperpolarizant) pentru fibrele nervoase învecinate.

Propagarea la aceste fibre devine posibilă doar în cazul lezării membranei (unele forme de nevralgie-cauzalgie).

Din mecanismul descris rezultă că, în fibra nervoasă, conducerea se realizează în ambele direcții (conducere indiferentă). Viteza de conducere depinde de distanța la care se poate propaga electrotonic potențialul de acțiune. Această distanță (constantă de spațiu) este proporțională cu „lungimea de undă" a influxului nervos și este în general foarte redusă. Din acest motiv, și viteza influxului nervos în fibrele amielinice este scăzută (de exemplu, 5 m/s în axoni cu diametru de 30 μm). Această viteză crește proporțional doar cu pătratul diametrului axonal. Unda de depolarizare este urmată în timpul conducerii de repolarizare. Frecvența conducerii nervoase depinde de rapiditatea cu care se produce repolarizarea membranei. Capacitatea de conducere revine imediat după încetarea perioadei refractare absolute (0,5 m/s) și nu necesită de fapt evacuarea instantanee și totală în mediul extracelular a ionilor de Na^+ pătrunși în cursul depolarizării (vezi mai sus). Din acest motiv, fibrele nervoase pot conduce stimuli cu o frecvență de sute și chiar 1–2 mii Hz. În comparație cu alte celule excitabile, neuronii motori au cea mai scurtă viteză de conducere a potențialului de acțiune (vezi fig. 3.4).

3.2.2. CONDUCEREA ÎN FIBRELE NERVOASE MIELINIZATE

Vitezele mari de conducere nervoasă sunt realizate la nivelul fibrelor nervoase mielinizate. Potențialul de acțiune se propagă saltatoriu, de la o strangulație Ranvier la următoarele (vezi fig. 3.7). Acest mod de propagare este determinat de existența unor diferențe importante între zona nodurilor și cea a internodurilor (tabelul 3.III).

TABELUL 3.III

Caracteristicile nodurilor și internodurilor în fibra nervoasă mielinizată

	Noduri	*Internoduri*
Mielina	absentă	prezentă
Prezența canalelor de Na^+	în număr mai mare (× 500) decât în fibra amielinică	absente
Rezistența (relativă)	1	10
Capacitatea (relativă)	1 000	1

Excitabilitatea crescută a nodurilor determină apariția cu ușurință a potențialelor de acțiune care se propagă electrotonic până la nodul următor. Faptul că internodul este impermeabil la sodiu, precum și capacitatea sa redusă limitează pierderile de amplitudine ale potențialului în cursul propagării electrotonice. În acest mod, depolarizarea ce „sare" la nodul următor rămâne suficientă (cel puțin 50%) pentru a declanșa amplificatorul nodal care generează un nou potențial de acțiune. Pierderea tecii de mielină sub acțiunea toxinei difterice sau în cazul sclerozei multiple duce la scăderea vitezei de propagare sau chiar pierderea capacității de conducere.

3.2.3. VITEZA DE CONDUCERE A INFLUXULUI NERVOS

Viteza de conducere a influxului nervos variază de la o fibră la alta în funcție de caracteristicile sale morfo-funcționale. Rezumând cele expuse mai sus, rezultă că dintre aceste caracteristici mai importante sunt următoarele:
- prezența tecii de mielină, care mărește cu mult viteza de conducere;
- diametrul fibrei; între diametrul fibrei și viteza de conducere există un raport constant pentru același tip de fibră și aceeași specie (6–7 pentru mamifere);
- lungimea internodului este direct proporțională cu viteza de conducere întrucât această lungime este condiționată de diametrul fibrei, și în această relație se găsește raportul diametru/viteză, deja discutat.

Legarea vitezei de conducere de caracteristicile structurale a permis clasificarea fibrelor nervoase, prezentată în tabelul 3.IV.

S-au descris și alte deosebiri între diferitele tipuri de fibre. Astfel, fibrele tip A și tip B sunt mielinizate, spre deosebire de tipul C. Fibrele B, ce nu pot fi bine diferențiate de fibrele A delta, nu au postpotențial negativ și, în schimb, au un postpotențial pozitiv amplu care, prin hiperpolarizare, le reduce excitabilitatea. Diferențe similare există între fibrele s și d.

TABELUL 3.IV

Clasificarea funcțională a fibrelor nervoase
(după Erlanger și Ganer)

Tipuri de fibră	*Diametru (μm)*	*Viteză de conducere*	*Funcție*
A alfa	10–20	60–120	Fibre motorii și aferente ale fusului muscular (propriocepție)
beta	7–15	40–90	Fibre de la receptori tactili cutanați (atingere, presiune)
gamma	4–8	30–45	Fibre eferente, intrafusale musculare
delta	2,5–5	15–25	Fibre de la receptori termici și nociceptivi
B	1–3	3–15	Fibre preganglionare
s	0,3–1,5	0,7–2,3	Fibre eferente postganglionare simpatice
C d	0,3–15	0,6–2,0	Fibre eferente din rădăcina dorsală

3.2.4. POTENȚIALUL DE ACȚIUNE COMPUS. ELECTRONERVOGRAMA

Stimularea supraliminară simultană a tuturor fibrelor dintr-un trunchi nervos permite înregistrarea cu electrozi extracelulari a unui potențial de acțiune global, cu aspect complex, denumit *potențial de acțiune compus*. Pe măsură ce distanța dintre locul stimulării și locul înregistrării crește, se pot observa tot mai distinct o serie de componente, fiecare reprezentând transmiterea potențialului de acțiune prin grupuri de fibre cu viteze de conducere diferite.

La distanțe mari, utilizând diferențele de prag de excitație dintre diferitele tipuri de fibre, se pot separa complet și eticheta componentele acestui potențial. Se poate stabili astfel existența și funcționalitatea diferitelor tipuri de fibre în trunchiul nervos investigat.

3.2.5. FENOMENE METABOLICE CE ÎNSOȚESC CONDUCEREA ÎN FIBRA NERVOASĂ

Metabolismul de repaus al fibrei nervoase mielinizate este predominant aerob și furnizează cele 1,2 cal/g/h necesare întreținerii. La intrarea fibrei în activitate, consumul energetic crește cu 50%. În nervii amielinici, consumul este de trei ori mai mare. Substanța neuronală din creier consumă de 3–10 ori mai mult oxigen. În hipoxia prelungită, conducerea încetează datorită acumulării de acid lactic. Fibrele de tip B și A sunt cele mai sensibile.

Energia, obținută pe căile metabolice obișnuite din ATP și creatin fosfat resintetizate prin glicoliză, se utilizează în bună parte pentru menținerea gradientelor de concentrație ionică normale. Aceasta se realizează prin pompa metabolică de Na^+/K^+. *Căldura de activitate* se degajă în două faze: *căldura inițială* (1% din căldura de repaus) și *căldura de restituție* (30% din căldura de repaus) ce apare tardiv, mai ales după încetarea stimulării.

3.2.6. OBOSEALA NERVOASĂ. INHIBIȚIA VEDENSKI

Stimularea de joasă frecvență nu determină modificări ale conducerii, chiar atunci când se prelungește pe durate de ore. Frecvențele mari (peste 1 000 Hz) și prelungite determină creșteri ale perioadei refractare și scăderea numărului de impulsuri generate și conduse. Frecvența maximă de generare a potențialelor de acțiune într-un nerv a fost denumită labilitate funcțională a nervului în cauză (Vedenski). Depășirea acestei frecvențe de stimulare duce la apariția unor blocaje ale conducerii nervoase (1/2, 1/3, 1/4 etc.), iar, la anumite valori foarte mari, poate apărea un blocaj complet pe toată perioada stimulării (fenomenul Vedenski de inhibiție prin excitație supraliminară).

3.3. TRANSMITEREA SINAPTICĂ

Conceptul de sinapsă ca zonă de contact și transmitere de informații de la un neuron la altul, introdus în urmă cu peste 100 de ani (Sherrington, 1897), a fost extins ulterior la toate articulațiile interneuronale și neuro-efectoare sub denumirea generică de transmitere sinaptică. Atât transferul interneuronal de informații, cât și cel de la nivelul joncțiunilor neuro-efectoare prezintă anumite particularități structurale și funcționale în funcție de prezența și tipul sinapselor excitatorii sau inhibitorii în scara animală.

3.3.1. PARTICULARITĂȚILE MORFO-FUNCȚIONALE ALE SINAPSELOR

Ca formă specializată de comunicare intercelulară, sinapsele sunt constituite din structuri presinaptice, postsinaptice și spațiul joncțional intercelular, denumit fantă sinaptică.

După elementele celulare care vin în contact sinaptic, sinapsele pot fi:
- neuro-neuronale de diferite tipuri: axo-somatice, axo-axonale, axo-dendritice, dendro-dendritice (fig. 3.8);
- neuro-efectoare – între neuroni și fibre musculare striate sau netede
- neuro-glandulare – între neuroni și diferite celule glandulare endocrine sau exocrine.

Relațiile interneuronale pot fi convergente sau divergente, după cum terminațiile axonale ale unuia sau mai multor neuroni presinaptici se articulează cu unul sau mai mulți neuroni postsinaptici. Răspunsul postsinaptic de tip excitator sau inhibitor depinde de efectul depolarizant sau hiperpolarizant al neurotransmițătorului purtător de informație presinaptică.

La mamifere și om predomină conexiunile sinaptice chimice, realizând transmiterea mesajelor neuronale presinaptice pe cale umorală prin intermediul mediatorilor chimici excitatori sau inhibitori.

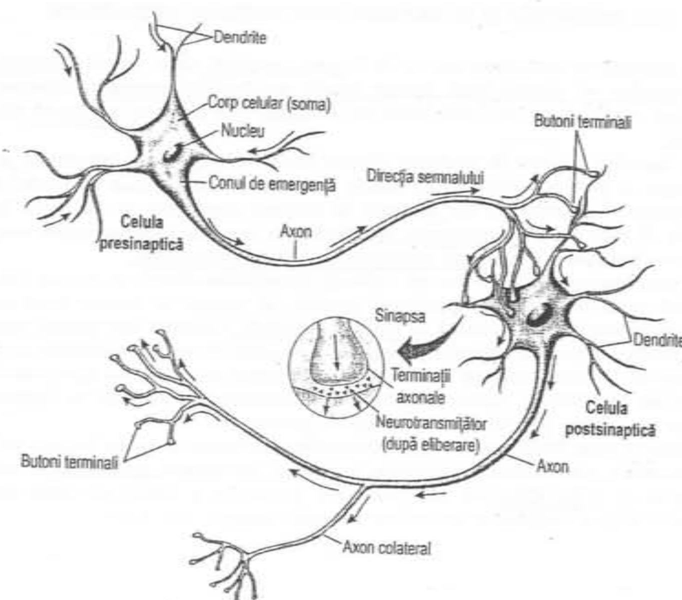


Fig. 3.8. Principalele elemente componente ale unei sinapse interneuronale.

Excepție fac doar sinapsele electrice cu neurotransmitere rapidă, datorită comunicării directe între citoplasma celor doi neuroni prin joncțiunile strânse *(gap-junctions)* lipsite de fantă sinaptică.

Sinapsele chimice, ca zone de contact funcțional interneuronal sau neuro-efector, sunt alcătuite din terminațiile axonale ale neuronului presinaptic și elementele componente ale teritoriului postsinaptic (neuronale sau organe efectoare) separate de spațiul sau fanta sinaptică. În timp ce regiunea presinaptică este reprezentată de butonii sinaptici sau varicozitățile unor terminații axonale liberatoare de mediatori chimici specifici, teritoriul postsinaptic neuronal sau efector este bogat în receptori și canale ionice ale zonei dense membranare generatoare de reacții electro-chimice și răspunsuri specifice celulare.

Atât butonii terminali sinaptici, cât și varicozitățile terminațiilor nervoase presinaptice conțin vezicule sinaptice în care sunt stocate substanțele chimice necesare transmiterii mesajului nervos din teritoriul presinaptic în cel postsinaptic.

Forma, densitatea și dimensiunile acestor vezicule variază în funcție de mediatorul chimic și starea funcțională a teritoriului sinaptic respectiv. De exemplu, veziculele sinaptice omogene de formă circulară, cu diametrul de 500–600 Å și densitate slabă sunt locul de depozitare a acetilcolinei. Veziculele mici, dens granulate, cu diametrul de 200–400 Å conțin noradrenalină.

Principalele componente ale teritoriului presinaptic sunt ilustrate în figura următoare (fig. 3.9).

La rândul său, fanta sinaptică de 20–30 nm (200–300 Å) existentă între membranele pre- și postsinaptică asigură prin filamentele dense intermembranare adezivitatea, unidirecționalitatea și ghidajul, precum și difuziunea substanței mediatoare eliberate sub influența manifestărilor electro-chimice presinaptice spre teritoriul postsinaptic.

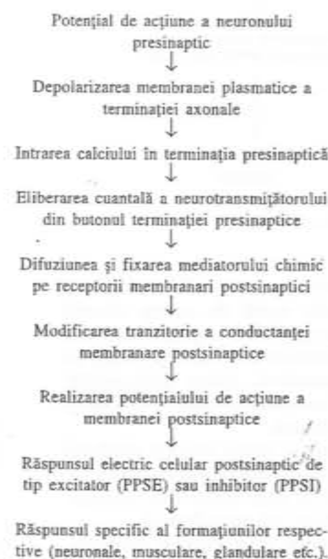
Ca traductor de informații, receptorii postsinaptici de la nivelul membranei postsinaptice preiau mesajele excitatorii sau inhibitorii transmise din teritoriul presinaptic de către mediatorii chimici, determinând

transmiterea informației și răspunsul corespunzător excitator sau inhibitor din partea teritoriului postsinaptic. Semnalele electrice transmembranare modulate în frecvență sub formă de influx nervos sunt transmise cu latență de 0,3–0,5 ms de la nivelul terminațiilor presinaptice în teritoriul postsinaptic, cu participarea obligatorie a ionilor de calciu ca factor de spargere a veziculelor sinaptice și eliberare a neurotransmițătorului excitator sau inhibitor.

Fenomenele de transmitere și transducție a informațiilor, având o perioadă de latență mare (0,3–0,5 ms), realizează fenomenul de „întârziere sinaptică" prin procese de cuplare electro-chimică proprii teritoriului presinaptic și postsinaptic.

Ajuns la nivelul terminațiilor axonale, potențialul de acțiune, ca manifestare electrică membranară autopropagată, determină eliberarea neurotransmițătorului în fanta sinaptică, combinarea cu receptorii membranari postsinaptici, creșterea sau scăderea permeabilității ionice selective și transformarea potențialului postsinaptic de repaus în potențial de acțiune depolarizant de tip excitator (PPSE) sau de tip hiperpolarizant inhibitor (PPSI). Ambele fenomene se produc prin însumare temporală și spațială a potențialelor postsinaptice locale, realizând ca un macaz comutarea și transmiterea în sens anterograd a impulsului nervos excitator sau inhibitor.

Etapele eliberării din teritoriul presinaptic și realizării efectelor mediatorului chimic la nivel postsinaptic sunt în linii mari următoarele:



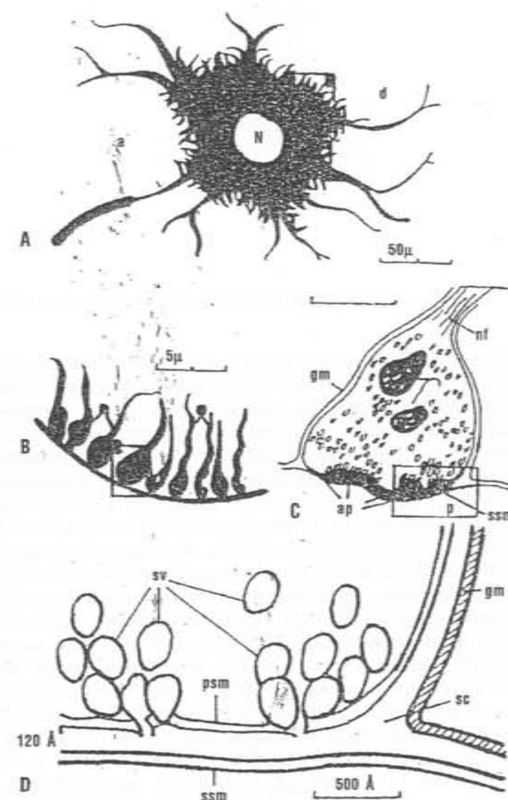


Fig. 3.9. Microscopia optică *(A, B)* și electronică *(C, D)* a butonului sinaptic. N, nucleul neuronului. a, axon. d, dendrite. nf, neurofibrile. gm, membrana externă. ap, aparat presinaptic. P, spațiu postsinaptic. ssm, membrana subsinaptică. SV, vezicula sinaptică. sc, spațiu intersinaptic. psm, membrana presinaptică.

Realizând o adevărată cascadă de evenimente fizico-chimice specifice teritoriilor pre- şi postsinaptice, sinapsele chimice se particularizează prin perioada mare de latenţă, participarea ionului de calciu la eliberarea cuantală a substanţei mediatoare din butonii terminali presinaptici şi restabilirea manifestărilor electrice membranare generatoare de răspunsuri specifice postsinaptice celulare.

În funcţie de tipul răspunsului postsinaptic realizat de către mediatorul specific, sinapsele se împart în excitatorii şi inhibitorii. Ca exemplu poate fi dat cazul glutamatului, ca mediator chimic al sinapselor excitatorii, şi al GABA, pentru sinapsele inhibitorii. Ansamblul fenomenelor electro-chimice de la nivelul celor trei segmente implicate în transmiterea sinaptică chimică este în linii mari următorul (fig. 3.10):

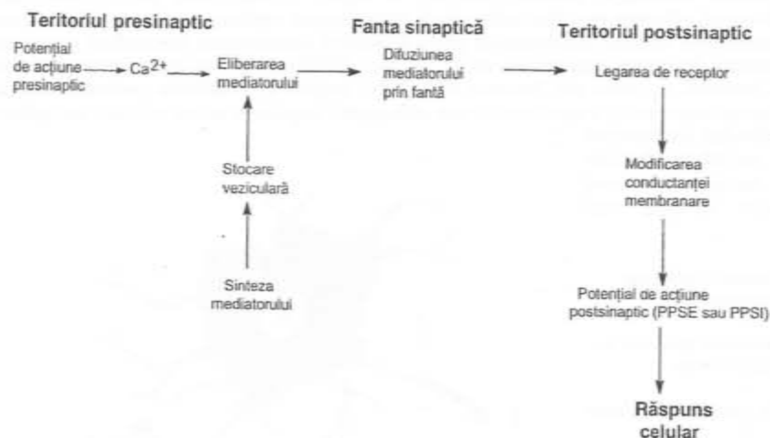


Fig. 3.10. Ansamblul fenomenelor electro-chimice de la nivelul teritoriului sinaptic.

Spre deosebire de sinapsele chimice, care se caracterizează prin latenţă mare şi unidirecţionalitatea răspunsului, *sinapsele electrice* realizează neurotransmiterea bidirecţională rapidă de mesaje datorită comunicării directe între citoplasma celor doi neuroni prin joncţiunile strânse *(gap-junction)* lipsite de fantă sinaptică. Din punct de vedere structural, sinapsele electrice, denumite şi joncţiuni comunicante, conţin un canal constituit din 6 subunităţi de conexină ce formează un conexon funcţional. Aceste particularităţi structurale permit schimburi ionice interneuronale rapide, generatoare de manifestări electrice cu latenţă foarte mică (sub 0,1 ms) şi viteză mare de transmitere a potenţialului de acţiune.

La animalele inferioare şi în câteva structuri nervoase subcorticale (nucleii bazali, nucleul vestibular lateral) predomină sinapsele electrice formate din segmente suprapuse ale membranelor plasmalemale.

Asemenea joncţiuni strânse de tip *gap-junction* (efapse) se întâlnesc şi în unele celule non-neuronale (cardiomiocite, hepatocite, celule musculare netede intestinale, celule epiteliale ale cristalinului).

În general, sinapsele electrice asigură transmiterea rapidă a semnalelor între celulele apropiate, fiind necesare pentru sincronizarea răspunsului acestora. Unii neuroni posedă concomitent atât sinapse electrice, cât şi sinapse chimice. Acestea asigură principalele forme de activitate ale organismului începând cu funcţiile neuromotorii, senzitivo-senzoriale şi psiho-afective centrale şi sfârşind cu cele neuro-efectoare periferice. Participarea lor la transferul de informaţii prin joncţiunile sinaptice centrale şi periferice depinde în cazul sinapselor chimice, de integritatea proceselor de biosinteză, stocare, eliberare şi acţiune a neurotransmiţătorilor respectivi. În funcţie de natura chimică a neurotransmiţătorilor, sinapsele se împart în colinergice, adrenergice, serotoninergice, histamin[illegible] amin[illegible]ergice, peptidergice, purinergice.

3.3.2. BIOSINTEZA ŞI ELIBERAREA SUBSTANŢELOR MEDIATOARE

Biosinteza substanţelor mediatoare are loc fie în zona neuronală, fie la nivelul terminaţiilor axonale din precursori specifici cu ajutorul unor enzime proprii mediatorului respectiv. Migrarea substanţei mediatoare rezultate se realizează sub formă liberă sau veziculară prin transport anterograd până la nivelul butonului terminal.

Conţinutul butonilor sinaptici în mediatori chimici depinde nu numai de intensitatea proceselor de biosinteză a acestora, ci şi de capacitatea lor de stocare şi recaptare a mediatorului din mediul extracelular.

Stocarea substanţelor sintetizate sau recaptate în teritoriul presinaptic se realizează în veziculele butonului sinaptic. O mică fracţie (aproximativ 1%) rămâne în citoplasmă, reprezentând compartimentul labil al mediatorului implicat în producerea potenţialelor sinaptice miniaturale.

Eliberarea mediatorului chimic are loc sub influenţa potenţialului electric de acţiune ajuns la nivelul butonului terminal printr-un mecanism insuficient precizat. În prezent se descriu două modalităţi de eliberare. Prima modalitate este reprezentată de eliberarea cuantală. Cuantele sunt pachete echimoleculare de substanţă mediatoare stocate în veziculele sinaptice. În condiţii de repaus, eliberarea se produce sub forma unor pachete cu un număr constant de molecule, determinând polarizări sau hiperpolarizări de mică amplitudine. În stare de activitate, ritmul eliberării creşte, depolarizările cuantale se sumează, atingând pragul de excitaţie declanşator al potenţialului de acţiune postsinaptic.

O altă alternativă pune fenomenul eliberării substanţelor mediatoare pe seama fuziunii proteinelor din membranele veziculară şi citoplasmatică formatoare de pori, cu participarea sinaptoporinei din membrana veziculelor sinaptice şi a fisofilinei din cea plasmatică, precum şi a ionilor de calciu indispensabili descărcării prin exocitoză a conţinutului veziculelor în spaţiul sinaptic (fig. 3.11).

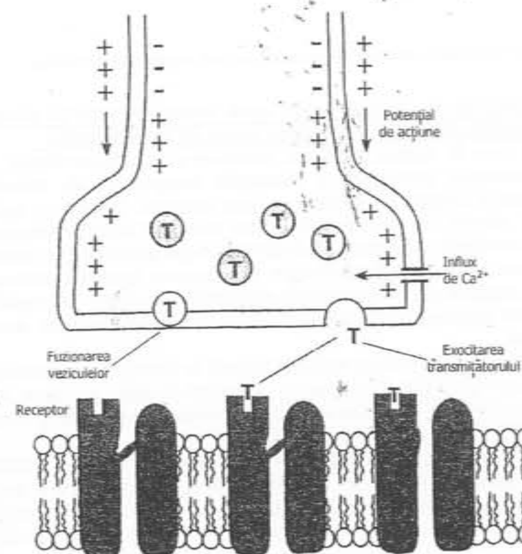


Fig. 3.11. Diagrama stocării şi eliberării neurotransmiţătorului.

După eliberare, în fanta sinaptică mediatorii chimici difuzează spre receptorii specifici şi canalele ionice ale membranei plasmatice postsinaptice.

În cazul sinapselor din sistemul nervos central s-a descris o zonă postsinaptică densă, bogată în proteine implicate în plasticitatea neuronală şi memorizare. Astfel, în afara manifestărilor electro-chimice postsinaptice generatoare de răspunsuri electrice şi funcţionale specifice, mediatorii chimici contribuie pe plan structural şi metabolic la formarea spinilor dendritici şi stocarea informaţiilor memorate.

O parte din membranele veziculelor sinaptice exocitate este recuperată prin endocitoză, intrând în procesul de reciclare şi încărcare cu substanţă mediatoare pentru a reface rezerva veziculară lângă zona activă. La procesul de endocitoză participă atât clathrina de la suprafaţa veziculelor sinaptice, cât şi dinamina, o proteină de legare a microtubilor, fosforilată de protein kinaza C şi desforilată când sinaptosomii (terminaţii nervoase conţinătoare de butoni sinaptici) sunt depolarizaţi.

Receptorii sinaptici sunt traductori de informaţii specifice mediatorului chimic transmise teritoriului membranar postsinaptic.

La mamifere şi om, receptorii specifici neurotransmiţătorilor sinaptici sunt de două feluri: ionotropi şi metabotropi. Ei se diferenţiază prin structură, mod de acţiune asupra permeabilităţii membranare şi rapidităţii efectelor celulare. Receptorii ionotropi sunt de regulă polimeri legaţi la un canal ionic prevăzut cu efecte rapide. Aceştia prezintă un pol de recunoaştere pe faţa externă a membranei celulare şi un pol efector pe faţa internă citoplasmatică, cu rol declanşator al răspunsului postsinaptic la informaţia receptată (fig. 3.12).

Receptorii metabotropi sunt monomeri cuplaţi cu o proteină membranară (proteina G) de transducere producătoare de efecte postsinaptice lente. Canalele ionice afectate nefiind în vecinătatea receptorului, acţiunea asupra permeabilităţii membranare se realizează mai lent (în secunde sau minute). În timp ce receptorii ionotropi determină răspunsuri postsinaptice prompte şi de scurtă durată (de ordinul milisecundelor), receptorii metabotropi, fiind mai lenţi, servesc la modularea excitabilităţii sinaptice, indispensabilă reacţiilor adecvate postsinaptice. În general, receptorii sunt cei care determină răspunsul sinaptic de tip excitator sau inhibitor. În aceeaşi sinapsă pot exista două sau mai multe tipuri de receptori, a căror activare de către neurotransmiţători devine necesară realizării unei anumite funcţii. Neurotransmiţătorii îndeplinesc rol de liganzi endogeni, fiziologici, spre deosebire de liganzii exogeni, farmacologici.

Acţiunile liganzilor sunt agoniste sau antagoniste, după cum antrenează activarea receptorului sau se opun efectelor produse de către agonist. Există mai multe tipuri sau subtipuri de receptori pentru ligand, precum şi mai mulţi liganzi pentru aceleaşi situsuri receptoare.

Transformarea mesajului sinaptic de către ligand în răspuns biologic este obţinută fie prin cuplaj direct între receptor şi canalul ionic membranar, în cazul receptorilor ionotropi, fie prin cuplaj indirect prin intermediul proteinei G, în cazul receptorilor metabotropi sau al canalului de calciu şi calmodulinei ca factor de cuplare a excitaţiei cu contracţia cardiacă (exemplu, muşchiul cardiac). De precizat că mecanismul de transducţie prin cele 5 calmoduline descoperite până în prezent

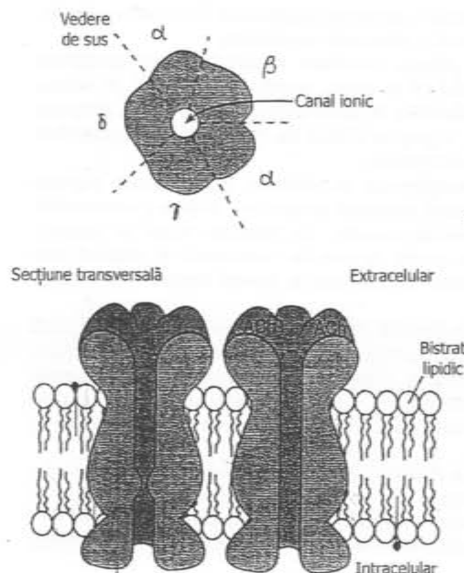


Fig. 3.12. Ultrastructura unui canal ionic receptor-dependent (receptor nicotinic).

depăşeşte cadrul limitat al neurotransmiterii sinaptice şi se integrează în procesele generale ale fiziologiei celulare.

3.3.3. MANIFESTĂRI ELECTRO-CHIMICE POSTSINAPTICE

Ca urmare a activării directe sau indirecte a canalelor ionice de Na^+, K^+ şi Cl^- de către receptori specifici diverselor substanţe neurotransmiţătoare apar modificările electro-chimice membranare generatoare de potenţiale de acţiune postsinaptice de tip depolarizant (excitator) sau hiperpolarizant (inhibitor). La baza lor stau schimburi ionice determinate de activarea sau inhibarea receptorilor membranari postsinaptici, însoţite de modificări ale permeabilităţii (conductanţei), excitabilităţii şi polarizării membranare generatoare de apariţia potenţialului de acţiune în momentul atingerii pragului de excitaţie a membranei respective (fig. 3.13).

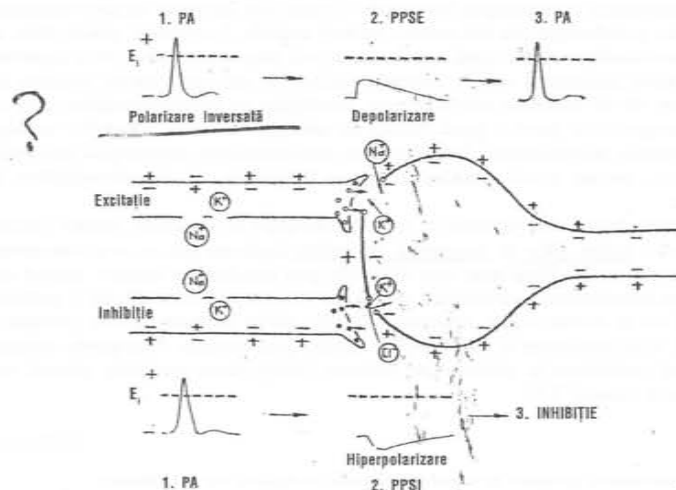


Fig. 3.13. Fenomene electro-chimice ale sinapselor excitatorii şi inhibitorii.

După cum se ştie, concentraţia intra- şi extracelulară a principalilor ioni diferă în funcţie de starea de repaus sau de activitate a celulelor excitabile. Predominanţa extracelulară a Na^+ şi Cl^- dublată de cea a K^+ intracelular asigură potenţialul electric membranar de repaus al pompei active Na^+,K^+-ATPaza, folosind ATP ca principal substrat energetic. Sub influenţa neurotransmiţătorului, se produce deschiderea canalelor ionice, modificarea permeabilităţii şi încărcării electrice membranare.

Proprietăţile fundamentale ale potenţialelor postsinaptice sunt nepropagarea şi sumaţia. Amplitudinea sa scade progresiv, odată cu îndepărtarea punctului de origine a fenomenului electric. În timp ce potenţialul postsinaptic nu se propagă la structurile din afara teritoriului sinaptic, sumaţia constă în cumularea efectelor membranare produse de două sau mai multe potenţiale postsinaptice. Există o sumaţie temporală care se produce prin activări succesive ale aceluiaşi potenţial şi o sumaţie spaţială care survine în urma activării concomitente a două sau mai multe potenţiale membranare.

3.3.4. MEDIAȚIA CHIMICĂ SINAPTICĂ

Transmiterea influxului nervos de la un neuron la altul sau de la celula nervoasă la organul efector se realizează în majoritatea cazurilor cu participarea obligatorie a mediatorilor chimici. Ca purtători umorali de informații nervoase specifice, mediatorii chimici sunt substanțe bioactive, cu greutate moleculară mică, ce asigură transferul mesajelor electrice din teritoriul presinaptic în cel postsinaptic. Dovezi experimentale directe privind transmiterea chimică a informațiilor la nivelul articulațiilor sinaptice au fost obținute inițial asupra unor structuri neuro-efectoare periferice, pentru ca ulterior să fie extinse la nivel interneuronal ganglionar și cerebro-spinal.

Stimulând nervul vag al unui cord izolat de broască, O. Loewi (1921) a constatat apariția în lichidul de perfuzie a unei substanțe ce inhibă activitatea contractilă a unui al doilea cord perfuzat. Substanța vagală cardioinhibitorie fiind identificată cu acetilcolina, experimentele au continuat pe același model experimental asupra fibrelor sinaptice cardiace, constatându-se eliberarea, în timpul stimulării electrice a acestora, a unei substanțe cardioacceleratoare de tip adrenalinic, denumită inițial simpatină. Descoperirea acetilcolinei și adrenalinei (simpatină) eliberate sub influența stimulării vago-simpatice stă la baza conceptului actual de mediație colinergică (parasimpatică) și adrenergică (simpatică). Ulterior s-au întreprins cercetări sistematice asupra mediației colinergice și adrenergice din alte teritorii, inclusiv centrale. S-a precizat, printre altele, că, în afara acetilcolinei și noradrenalinei ca principali neurotransmițători simpatico-parasimpatici, numeroase alte substanțe biologic active îndeplinesc rol de mediatori chimici ai influxului nervos excitator sau inhibitor. În prezent, peste 40 de substanțe endogene sunt considerate ca neurotransmițători certi sau potențiali. Din această categorie fac parte o gamă variată de substanțe bioactive aparținând mediației chimice colinergice, adrenergice, serotoninergice, histaminergice, aminoacidergice, peptidergice, purinergice etc. O parte dintre acestea, precum și alte substanțe endogene îndeplinesc rol de cotransmițători sau neuromodulatori sinaptici.

În ultimii ani au apărut dovezi experimentale în favoarea existenței unei mediații chimice gazoase, având ca mediatori chimici oxidul nitric și monoxidul de carbon implicați atât în neurotransmiterea anterogradă, cât și în cea retrogradă. Fiind gaze ușor difuzibile prin membranele celulare, acestea sunt implicate și în comunicarea interneuronală non-sinaptică simplă prin difuziune atât centrală, cât și periferică.

În cele ce urmează vor fi succint expuse substanțele biologic active cu statut cert sau potențial de mediatori chimici sau de neuromodulatori ai răspunsurilor celulare postsinaptice. Principalele substanțe endogene care își dispută candidatura la calitatea de mediator chimic și/sau modulator sinaptic sunt prezentate în tabelul următor (tabelul 3.V).

TABELUL 3.V

Ansamblul substanțelor prevăzute cu proprietăți sinaptice mediatoare sau modulatoare

1. Acetilcolină
2. Amine biogene
   - Catecolamine: dopamina, noradrenalina, adrenalina
   - Serotonina (5-hidroxitriptamina)
   - Histamina
3. Acizi aminați
   - Excitatori: glutamat, aspartat
   - Inhibitori:
     - Acid gamma-aminobutiric (GABA)
     - Glicina, taurina
4. Neuropeptide
   - Substanța P
   - Peptide opioide (endorfine, enkefaline, dinorfine)
   - Peptidul intestinal vasoactiv (VIP)
   - Neurotensina, neuropeptidul Y (NPY)
   - Peptidul genei calcitoninei (CGRP)
   - Neurokinina, bradikinina
   - Bombezina, motilina, gastrina
   - Somatostatinul, hormonul eliberator de gonadotrofină (GnRH)
   - Hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GhRH)
   - Hormonul adrenocorticotrop (ACTH), vasopresina, oxitocina
   - Hormonul eliberator de tireostimulină (TRH)
   - Colecistokinina, gastrina, glucagonul
   - Galanina, timozina, angiotensina, interleukina-1 (IL-1)
   - Peptidele histidin-izoleucină (PHI) și histidin-metionină (PHM)
5. Steroizi – Prostaglandine
   - Cortizol și alți glucocorticoizi
   - Estrogeni și progesteron
   - Testosteron și aldosteron
6. Nucleotide – Adenozină
   - Adenozin monofosfat (AMP) și difosfat (ADP)
   - Adenozin trifosfat (ATP)
7. Gaze
   - Oxid nitric
   - Oxid de carbon

Nu toate aceste substanțe îndeplinesc condițiile de bază ale unui neurotransmițător. Multe dintre acestea au rol multiplu de neurohormoni cotransmițători sau de simpli modulatori sinaptici, în funcție de teritoriul asupra căruia acționează.

Criteriile pe care o substanță oarecare trebuie să le îndeplinească pentru a putea fi considerată mediator chimic sunt următoarele:

- substanța trebuie să fie prezentă în terminația presinaptică;
- teritoriul presinaptic să conțină precursorii și enzimele necesare sintezei mediatorului;
- stimularea neuronului presinaptic să determine eliberarea mediatorului chimic;
- să existe receptori postsinaptici cu afinitate pentru substanța mediatoare;
- aplicarea substanței respective în teritoriul postsinaptic să antreneze același efect ca stimularea directă a acestuia;
- să existe mecanismul enzimatic de inactivare rapidă a neurotransmițătorului în teritoriul sinaptic;
- antagoniștii specifici să blocheze acțiunea sinaptică a substanței mediatoare.

Referitor la coexistența mediatorilor chimici în aceeași articulație sinaptică cu cotransmițătorii respectivi, este de precizat că, în cortexul cerebral, măduvă și punte, acetilcolina coexistă în aceeași articulație sinaptică cu substanța P, VIP sau cu una din enkefaline, în locus coeruleus și ganglionii simpatici noradrenalina se găsește împreună cu neuropeptidul NPY, în timp ce GABA din talamus și cortexul cerebral folosește drept cotransmițător fie colecistokinina, fie somatostatinul.

Recent s-a demonstrat că unele celule gliale interacționează cu neuronii, contribuind la reglarea neurotransmiterii sinaptice. Celulele gliale răspund la activitatea neuronală intensă cu o creștere a concentrației calciului necesar eliberării mediatorului chimic din butonul sinaptic. Ca parteneri activi ai sinapsei, astrocitele și celulele Schwann primesc semnale de la nivelul neuronului presinaptic și răspund prin eliberare crescută de calciu, realizând un adevărat mecanism de *feed-back* la nivelul tripletei glie – buton presinaptic – membrană postsinaptică.

1. **Acetilcolina.** *Distribuție.* Descoperirea inițială în lichidul de perfuzie a inimii izolate de broască și mamifere a fost urmată de identificarea acesteia ca mediator chimic la nivelul plăcii neuro-musculare, fibrelor vegetative simpatico-parasimpatice preganglionare și parasimpatice postganglionare, denumite generic colinergice. Prezența acetilcolinei a fost constatată ulterior și la nivelul unor terminații simpatice postganglionare, cum sunt cele care inervează glandele sudoripare și vasele musculaturii striate, precum și cele de la nivel cerebro-spinal.

În sistemul nervos central acetilcolina este fie difuz distribuită la nivel cortico-subcortico-spinal, fie sub formă de nuclei cu structură și funcții distincte (nucleii bazali, cuneiform, ai septului, nucleul bazal al lui Meynest etc.). Acestea sunt principalele formațiuni centrale și periferice prevăzute cu capacitatea de a sintetiza și elibera acetilcolină, care, la rândul său, reproduce efectele stimulării nervoase specifice fibrelor colinergice.

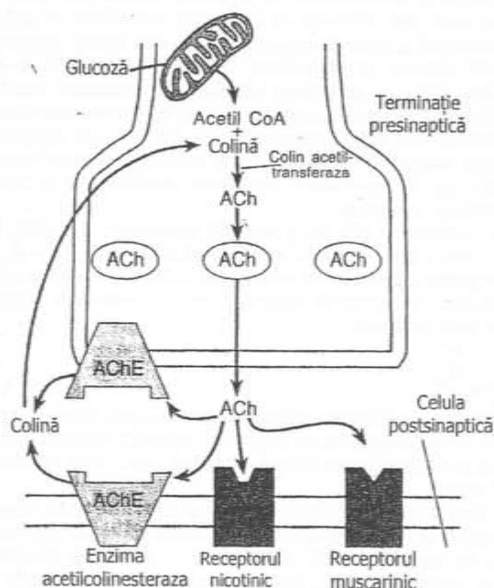


Fig. 3.14. Biosinteza și eliberarea acetilcolinei la nivel sinaptic.

Biosinteza acetilcolinei. Capacitatea țesutului nervos de a sintetiza acetilcolină depinde de prezența enzimei colin acetilaza care catalizează reacția colină + acetil CoA în vederea formării acesteia la nivelul terminațiilor nervoase colinergice (fig. 3.14).

Enzima colin acetilaza (colin acetiltransferaza) este sintetizată în corpul neuronal (pericarion) și transportată de fluxul axoplasmatic la nivelul terminațiilor nervoase, unde devine activă. La rândul lor, cei doi precursori ai acetilcolinei, reprezentați de colină și acetatul activ din structura complexă a acetil coenzimei A, sunt furnizați de mitocondrii în cazul acetil CoA rezultată din metabolizarea glucozei și transportul membranar în cazul colinei plasmatice.

Acetilcolina sintetizată este stocată în vezicule sferice ale butonului sinaptic. Fiecare veziculă conține aproximativ 100 000 de molecule de acetilcolină. În afara compartimentului vezicular „de rezervă", mici cantități de acetilcolină se găsesc sub formă liberă, constituind compartimentul citoplasmatic „funcțional" ușor eliberabil.

Eliberarea acetilcolinei. Se realizează fie sub formă cuantală, în cazul stocului vezicular, fie necuantal, în cazul eliberării spontane. Forma liberă necuantală este eliberatoare de potențiale sinaptice miniaturale. Depolarizarea terminațiilor nervoase colinergice crește influxul de calciu în butonii sinaptici, determinând concentrarea intracelulară a acestuia și fixarea pe membrana veziculelor, urmată de fuziunea lor cu teritoriul membranar presinaptic în vederea eliberării prin exocitoză. După eliberare, acetilcolina este rapid inactivată prin distrugere enzimatică de către acetilcolinesterază (AChE), ca urmare a scindării în acid acetic și colină. Aceasta este recaptată de către butonul sinaptic în vederea refacerii stocului necesar biosintezei locale de acetilcolină. Fiecare moleculă de enzimă inactivează 5 000 de molecule de acetilcolină. Hidroliza rapidă a acetilcolinei permite repetarea cu frecvențe mari a transmiterii sinaptice colinergice. Îndepărtarea prin captare a acetilcolinei din fanta sinaptică poate fi evidențiată numai în prezența substanțelor anticolinesterazice.

Acțiuni fizio-farmacologice. După traversarea spațiului sinaptic, acetilcolina eliberată din butonii terminali se cuplează stereospecific cu receptori colinergici din membrana postsinaptică, producând modificări de permeabilitate generatoare de manifestări electro-chimice urmate de răspunsuri specifice ale celulelor țintă.

Receptorii colinergici sunt de două tipuri: nicotinici și muscarinici, după cum sunt activați specific de către nicotină sau muscarină. Spre deosebire de receptorii nicotinici, care sunt receptori ionotropi predominanți la nivelul joncțiunilor neuro-musculare (plăcilor motorii), receptorii muscarinici sunt receptori metabotropi prezenți mai ales la nivelul sinapselor parasimpatice periferice și în sistemul nervos central.

Din punct de vedere structural, receptorul nicotinic este un pentamer glicoproteic cu greutate moleculară de 295 kilodaltoni, compus din cinci subunități aranjate cilindric în jurul unui canal central cu conductanță ridicată prin care trec cu ușurință și cu viteză mare ionii de Na^+, K^+ și Ca^{2+}. După locul de distribuție și de fixare pe situsurile active ale receptorilor nicotinici, aceștia sunt împărțiți în receptori N_1 ganglionari și N_2

musculari. La rândul lor, canalele ionice pentru acetilcolină sunt de două feluri: voltaj- și receptor-dependente (fig. 3.15).

Durata deschiderii canalului receptor este de aproximativ 10 milisecunde, timp în care se realizează depolarizarea membranară. Alți agoniști, precum succinilcolina sau decametoniul utilizați în anestezie, prezintă o acțiune depolarizantă de lungă durată dublată de areactivitate musculară. O proteină submembranară denumită rapsină asigură concentrația receptorilor nicotinici în teritoriul postsinaptic.

Receptorii muscarinici sunt glicoproteine cu greutate moleculară de 80 000 daltoni. Până în prezent au fost identificate 5 subtipuri de receptori muscarinici: M_1, M_2, M_3, M_4 și M_5. Spre deosebire de receptorii M_2 și M_4, care inhibă adenilat ciclaza și sinteza de cAMP, receptorii M_1, M_3 și M_5 stimulează fosfolipaza C formatoare de inozitol trifosfat (IP_3) eliberator de Ca^{2+}.

Referitor la distribuția receptorilor muscarinici s-a stabilit că receptorii M_1 se găsesc în ganglionii vegetativi și glandele secretorii, receptorii M_2 predomină în miocard și celulele endoteliului vascular eliberator de NO, în timp ce receptorii M_3 sunt localizați în musculatura netedă viscerală. În creier au fost identificate toate cele cinci subtipuri de receptori muscarinici. În general, majoritatea țesuturilor și organelor conțin mai multe subtipuri, stimularea lor inducând numeroase efecte vegetative: bradicardie, vasodilatație, secreții salivare și mucoase, sudație, mioză, creșterea peristaltismului gastro-intestinal etc.

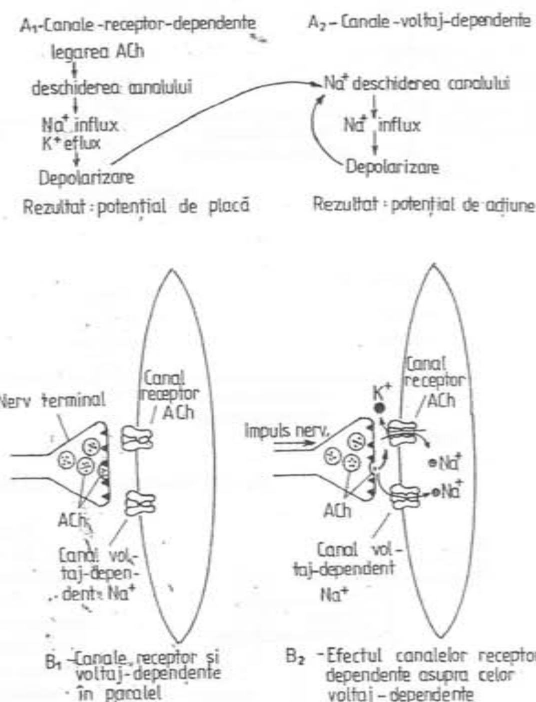


Fig. 3.15. Acțiunea acetilcolinei asupra canalelor ionice receptor- și voltaj-dependente.

La baza acestora stau fie interacțiunile cu componentele proteinelor G, fie stimularea căii fosfatidil-inozitolului formatoare de IP_3 și DAG sau a căii GTP-dependente, formatoare de cGMP ca mesager secund.

La rândul lor, sinapsele interneuronale centrale și ganglionare prezentând atât receptori nicotinici, cât și muscarinici pot fi activate sau inhibate de către acetilcolină în funcție de densitatea acestora și reactivitatea neuronilor respectivi.

Stările demențiale prezintă în multe cazuri reducerea transmiterii colinergice centrale. Tipic este cazul bolii Alzheimer, care are la bază, printre altele, alterarea performanțelor cognitive de natură colinergică de către plăcile amiloide senile producătoare de degenerescență neurofibrilară.

2. **Amine biogene.** *Catecolaminele.* Transmiterea impulsurilor nervoase simpatico-adrenergice se realizează cu ajutorul catecolaminelor reprezentate de noradrenalină, adrenalină și dopamină. Acestea sunt substanțe biologic active cu nucleu catecolaminic comun, rezultate din metabolizarea succesivă a tirozinei până la stadiul final de adrenalină (fig. 3.16).

Noradrenalina și adrenalina. În timp ce adrenalina îndeplinește rol predominant de hormon medulosuprarenal, noradrenalina și dopamina sunt adevărați mediatori chimici simpatico-adrenergici.

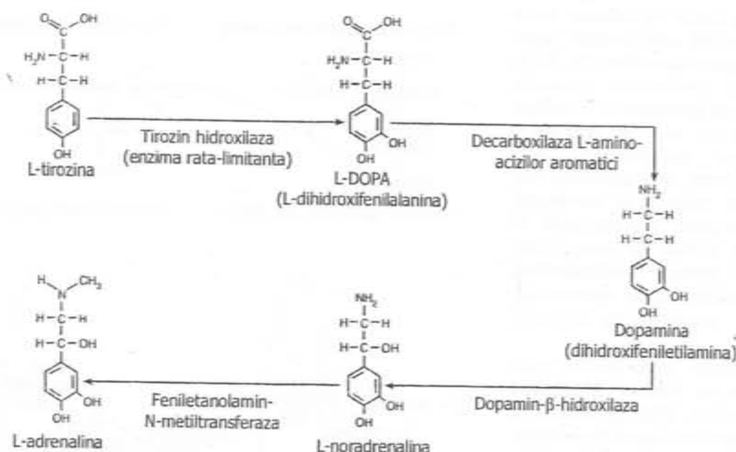
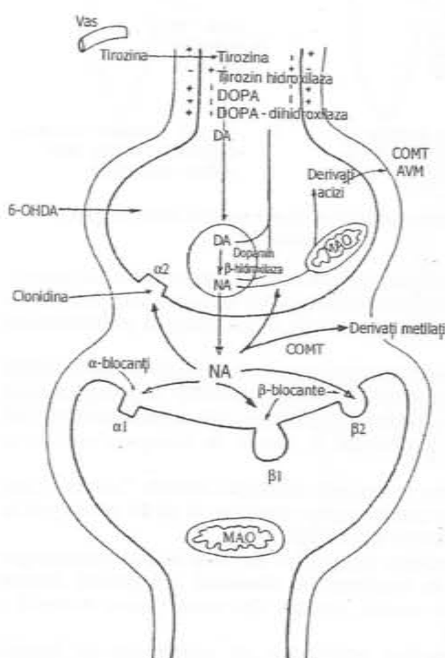


Fig. 3.16. Etapele biosintezei catecolaminelor.



Biosinteza acestora se realizează la nivel neuronal din tirozină sau prin hidroxilarea prealabilă a fenilalaninei cu ajutorul fenilalanil hidroxilazei, al cărei deficit genetic determină oligofrenia fenilpiruvică. Din hidroxilarea tirozinei rezultă dihidroxifenilalanina (DOPA), iar prin decarboxilarea acestora se formează dopamina, ca mediator chimic şi, totodată, precursor al noradrenalinei, principalul neurotransmiţător simpatico-adrenergic. Sub influenţa unei enzime metilante din glanda medulosuprarenală, noradrenalina este transformată în adrenalină.

După ce au fost sintetizate la nivelul corpului neuronal, catecolaminele sunt depozitate în vezicule cromafine şi transportate axonal spre butonii sinaptici sau varicozităţile neuronilor adrenergici, în cazul dopaminei şi noradrenalinei, sau stocate în granulele celulelor secretoare medulosuprarenale în cazul adrenalinei.

În afară de catecolamine, veziculele cromafine conţin neuropeptidul Y, ATP, ioni de calciu şi o proteină acidă denumită cromogranină.

În afara catecolaminelor sintetizate *de novo*, veziculele butonilor sinaptici şi varicozităţile terminale captează şi stochează o parte din noradrenalina eliberată în lichidul extracelular al fantei sinaptice (fig. 3.17).

Fig. 3.17. Biosinteza, eliberarea şi efectele noradrenalinei la nivelul sinapsei adrenergice.

Eliberarea catecolaminelor. Se realizează printr-un mecanism fizico-chimic similar celui descris la terminaţiile nervoase colinergice. Atât dopamina şi noradrenalina ca mediatori chimici simpatici, cât şi adrenalina ca hormon medulosuprarenal circulant sunt eliberate de la nivelul veziculelor şi granulelor cromafine prin exocitoză. Depolarizarea membranară şi prezenţa ionilor de calciu sunt factori indispensabili eliberării. O proteină citoplasmatică denumită anexină, cu sensibilitate deosebită pentru ionii de calciu, intervine la nivelul porilor de fuziune a veziculelor cu membrana presinaptică, permiţând descărcarea conţinutului vezicular în fanta sinaptică. În teritoriul glandular medulosuprarenal eliberarea catecolaminelor respective se realizează cu ajutorul acetilcolinei din fibrele preganglionare ale nervului splanhnic, ca rezultat al acţiunii stimulante a acesteia asupra receptorilor nicotinici de la suprafaţa celulelor cromafine. După eliberare, catecolaminele sunt recunoscute de moleculele receptoare specifice de la suprafaţa membranei postsinaptice neuronale sau a celulelor efectoare.

Receptorii adrenergici. Au fost iniţial clasificaţi în alfa (α) şi beta (β) adrenergici. O analiză fizico-farmacologică mai detaliată a dus la identificarea a două subtipuri de receptori α (α_1 şi α_2) şi β (β_1 şi β_2) adrenergici. Clonarea şi precizarea expresiei genice a receptorilor adrenergici a stabilit ulterior existenţa a trei tipuri de adrenoreceptori cu câte trei subtipuri. În prezent se admite că familia receptorilor adrenergici metabotropi este constituită din următoarele nouă subtipuri:

- receptori α_1, cu subtipurile α_{1A}, α_{1B} şi α_{1C};
- receptori α_2, cu subtipurile α_{2A}, α_{2B} şi α_{2C};
- receptori β, cu subtipurile β_1, β_2 şi β_3.

Structura glicoproteică a celor nouă subtipuri de receptori adrenergici este comună, fiind reprezentată de un singur lanţ polipeptidic format din 400–500 de aminoacizi cu lungime şi secvenţă variabilă. Afinitatea receptorilor adrenergici faţă de liganzii agonişti şi antagonişti este diferită, fiind mai mare pentru noradrenalină decât pentru adrenalină în unele ţesuturi şi organe.

Localizarea lor, de asemenea, diferă la nivelul sinapselor interneuronale şi neuro-efectoare. Receptorii α_1- şi β_1-adrenergici sunt localizaţi postsinaptic în unele din organele efectoare periferice prevăzute cu funcţii vegetative (cord, vase, rinichi, splină, tub.digestiv, vezică, uter, piele etc.), în timp ce receptorii α_2-adrenergici se găsesc atât presinaptic, cât şi postjoncţional. La nivelul cerebro-spinal, numeroase grupe neuronale conţin atât echipamentul enzimatic necesar sintezei de catecolamine, cât şi receptori specifici indispensabili producerii efectelor biologice ale acestora.

Acţiuni fizio-farmacologice. Acţiunile determinate de activarea diverselor tipuri de receptori adrenergici sunt rezultatul efectelor mediate de proteinele G asupra generării de mesageri secunzi şi influenţării canalelor ionice generatoare de manifestări electrice postsinaptice ce diferă în funcţie de tipul de receptori afectaţi. Spre deosebire de subtipul α_1, care, acţionând asupra proteinei Gs, activează fosfolipaza C formatoare de IP_3 şi DAG, tipul α_2 inhibă, prin intermediul proteinei Gi, cuplul adenilat ciclază-AMP ciclic. Subtipurile β_1, β_2 şi β_3, din contră, cresc conţinutul în AMP ciclic al teritoriului postsinaptic ca urmare a activării adenilat ciclazei. În funcţie de variaţiile mesagerilor secunzi determinate de activarea sau inhibarea diverselor subtipuri de receptori adrenergici, noradrenalina şi adrenalina produc efecte membranare postsinaptice de scurtă durată şi nucleare de lungă durată (fig. 3.18).

Stimularea receptorilor α_1-adrenergici, activând *turnover*-ul fosfoinozitolului şi

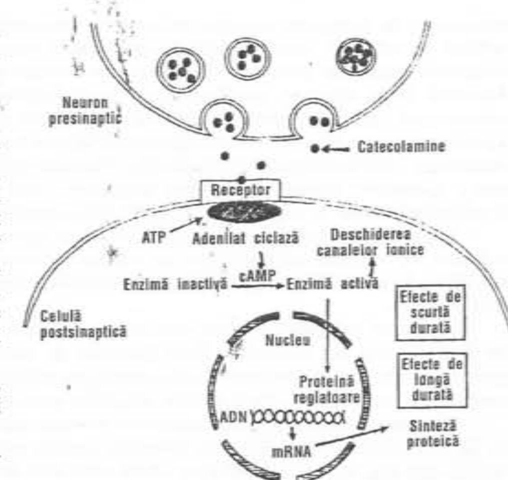


Fig. 3.18. Efecte de scurtă şi lungă durată a catecolaminelor.

formarea de IP_3 şi DAG, determină creşterea calciului şi fosforilărilor mediate de protein kinaza C. La rândul lor, receptorii α_2-adrenergici, reducând activitatea adenilaţ ciclazei şi conţinutul în AMP ciclic al teritoriului postsinaptic, inhibă canalele de calciu voltaj-dependente şi cresc conductanţa pentru ionii de potasiu, determinând hiperpolarizarea membranei postsinaptice. Prin acest mecanism, stimularea receptorilor α_2-adrenergici realizează inhibiţia presinaptică a eliberării de noradrenalină.

La rândul său, stimularea receptorilor β-adrenergici realizează activarea indirectă a adenilat ciclazei prin intermediul proteinei Gs, însoţită de acumularea cAMP şi protein kinazei cAMP-dependente, implicată în numeroase procese şi reacţii celulare.

La nivel central, efectele noradrenalinei sunt de tip activator, în cazul stimulării receptorilor postsinaptici α-adrenergici, sau de tip inhibitor, în cazul activării receptorilor β-adrenergici.

Inactivarea noradrenalinei şi adrenalinei. Este realizată în fanta sinaptică de către monoaminoxidază (MAO) şi de catecol-O-metiltransferază (COMT). Ambele catecolamine sunt supuse într-un prim moment ortometilării cu ajutorul COMT, pentru ca, apoi, să fie degradate de către MAO în 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol şi acid vanilmandelic (AVM). În afara inactivării enzimatice, îndepărtarea noradrenalinei şi adrenalinei din fanta sinaptică este realizată prin procesul fizico-chimic de captare şi precaptare presinaptică.

Dopamina. În afara rolului de precursor al noradrenalinei, dopamina îndeplineşte şi funcţia de mediator chimic propriu unor căi neuronale atât periferice, cât şi centrale. La nivel periferic, cantităţi dozabile se găsesc în ganglionii vegetativi simpatici, plămân, intestin, vase, corpusculii carotidieni, retină etc.

La nivel central, dopamina reprezintă mai mult de 50% din cantitatea totală de catecolamine cerebrale. Peste 80% din această cantitate se găseşte în nucleii bazali şi mezencefal. Proiecţiile ascendente mezencefalice prezintă două componente aparţinând sistemului nigro-striat şi sistemului mezencefalo-cortico-limbic. În timp ce sistemul nigro-striat proiectează în nucleul caudat, putamen, globus pallidus, nucleul accumbens, sistemul mezencefalo-cortico-limbic trimite proiecţii în cortexul anterior prefrontal, piriform, entorrhinal etc.

O altă localizare centrală a sistemului dopaminergic este reprezentată de celulele şi receptorii specifici de la nivelul eminenţei mediane a hipotalamusului, influenţând în sens inhibitor secreţia hormonală hipofizară. Stocarea veziculară şi eliberarea exocitară a dopaminei sunt similare celorlalte două catecolamine. Inactivarea însă se realizează pe o altă cale, cu participarea monoaminoxidazei de tip α în cazul dopaminei intracelulare, dând naştere acidului 3,4-dihidroxifenilacetic şi al COMT formatoare de acid homovanilic (HVA), în cazul stocului extracelular.

Efectele fizio-farmacologice se produc atât la nivel central, cât şi periferic, prin cuplare cu receptorii dopaminergici din ţesuturile respective. În funcţie de afinitatea faţă de liganzii specifici, receptorii dopaminergici sunt împărţiţi în cinci subtipuri: D_1, D_2, D_3, D_4 şi D_5. Majoritatea acestora acţionează în sens inhibitor. În timp ce receptorii: D_2, D_3 şi D_4 sunt inhibitori ai sistemului adenilat ciclază-cAMP, determinând hiperpolarizare membranară, receptorii D_1 şi D_5, fiind cuplaţi cu proteina Gs la adenilat ciclază, determină creşterea AMP ciclic, ca mesager secund. Datorită afinităţii diferite a receptorilor dopaminergici faţă de drogurile agoniste şi antagoniste (haloperidol, fenotiazine, benzodiazepine) s-a extins utilizarea acestora de la tratamentul tulburărilor de motilitate (tremur parkinsonian şi coreiform) la dezechilibrele psiho-afective şi endocrine (bromocriptina ca substanţă inhibitorie a secreţiei de prolactină).

Serotonina sau 5-hidroxitriptamina (5-HT). Este amina biogenă rezultată din hidroxilarea urmată de decarboxilare a triptofanului, prevăzută cu proprietăţi biologice atât de mediator chimic, cât şi hormon local. Aproximativ 90% din serotonina aflată în organism se găseşte la nivelul tubului digestiv, 8% în trombocite şi doar 2% în sistemul nervos central. Ţesuturile cele mai bogate în serotonină sunt celulele enterocromafine ale tubului digestiv şi glanda pineală. Rolul de mediator chimic al serotoninei este mai evident la nivelul nucleilor reticulari ai rafeului din trunchiul cerebral. De la nivelul acestora pleacă o serie de căi ascendente spre talamus, hipotalamus, aria postrema, substanţa cenuşie periventriculară, scoarţă şi cerebel, precum şi descendente spre substanţa cenuşie din măduva spinării.

În afara ţesutului nervos şi a celulelor enterocromafine intestinale, serotonina se găseşte în plachetele sanguine ca principală cale de captare şi transport al fracţiei circulante.

Biosinteza serotoninei. Are la bază fenomenul în cascadă de transformare a triptofanului în 5-hidroxi-triptofan în prezenţa triptofan hidroxilazei, urmat de decarboxilarea acestuia cu ajutorul a 5-hidroxitriptofan

decarboxilazei formatoare de 5-hidroxi-triptamină (serotonină) (fig. 3.19). Prin acetilare cu ajutorul N-acetiltransferazei, serotonina se transformă în melatonină, principalul hormon pineal.

Stocarea serotoninei are loc sub formă de vezicule granulare repartizate într-un compartiment uşor eliberabil şi altul de rezervă, rezultat din excesul de sinteză.

Acţiunile sinaptice ale serotoninei sunt predominant inhibitorii, realizate prin hiperpolarizare membranară indusă de creşterea conductanţei la potasiu. În cazul acţiunii facilitatoare, aceasta este consecinţa depolarizării produse de scăderea conductanţei potasice. Astfel, factorul comun al efectelor sinaptice ale serotoninei pare a fi alterarea permeabilităţii membranare postsinaptice faţă de neuronii de potasiu. Mecanismul de producere a proprietăţilor sinaptice ale serotoninei are la bază participarea a trei tipuri de receptori ($5\text{-}HT_1$, $5\text{-}HT_2$ şi $5\text{-}HT_3$) cu patru subtipuri în cazul receptorilor $5\text{-}HT_1$ şi câte trei subtipuri în cazul receptorilor $5\text{-}HT_2$ şi $5\text{-}HT_3$. Identificarea acestora s-a realizat în funcţie de răspunsul diferenţiat la diverşii agonişti şi antagonişti ai acţiunilor serotoninei. În timp ce toate subtipurile receptorilor $5\text{-}HT_1$ şi $5\text{-}HT_2$ se găsesc în creier, cele trei subtipuri de receptori $5\text{-}HT_3$ sunt localizate numai în sinapsele vegetative periferice. Receptorii $5\text{-}HT_1$ având localizare presinaptică, determină prin intermediul proteinei Gi fenomene de hiperpolarizare membranară potasică şi inhibiţia eliberării de serotonină.

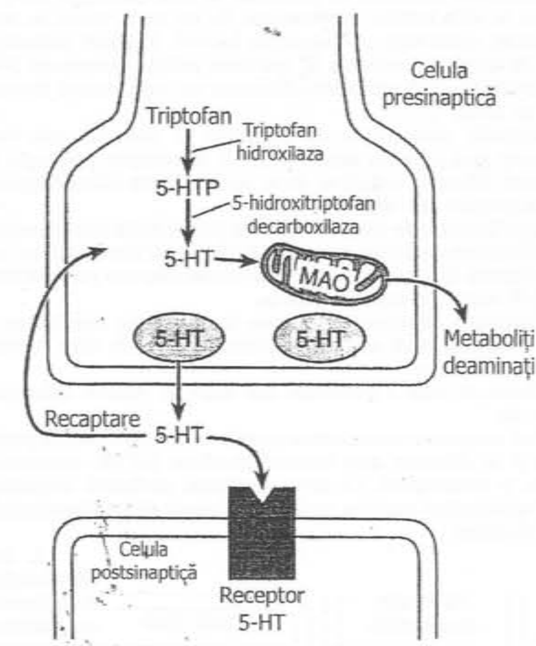


Fig. 3.19. Biosinteza, eliberarea şi inactivarea serotoninei.

Receptorii $5\text{-}HT_2$ sunt localizaţi postsinaptic, determinând depolarizare membranară şi stimulare postsinaptică atât în cazul celulelor nervoase, cât şi al celor efectoare. Cortexul cerebral prezintă o mare densitate de receptori $5\text{-}HT_2$, a căror activare contribuie la producerea reacţiilor de trezire sau de somn în cazul inhibării cu antagonişti specifici.

Inactivarea serotoninei se realizează în două trepte: cu ajutorul monoaminoxidazei (MAO) de tip A în 5-hidroxi-indolacetaldehidă, care sub influenţa aldehid dehidrogenazei se transformă în acidul 5-hidroxi-indolacetic (5-HIA). Dozarea 5-HIA, ca produs final al inactivării, oferă indicaţii asupra capacităţii de sinteză, eliberare şi inactivare a serotoninei.

Histamina. Ca şi serotonina, este un hormon tisular care posedă şi proprietăţi de mediator chimic la nivelul terminaţiilor nervoase histaminergice. Ea a dobândit statut de mediator chimic după ce i s-a descoperit prezenţa în diferite formaţiuni nervoase centrale şi periferice întregite de proprietăţi neurotransmiţătoare.

Majoritatea neuronilor histaminergici centrali se găsesc în hipotalamusul posterior, cu proiecţii ale fibrelor axonale atât în sens ascendent la nucleii talamici, amigdală, hipocampus şi cortexul cerebral, cât şi în sens descendent la corpii mamilari, formaţia reticulară mezencefalică, nucleul tractusului solitar şi măduva spinării. Existenţa căilor reticulo-corticale histaminergice explică o parte din efectele unor substanţe antihistaminice, care influenţează starea de veghe şi somn, comportamentul psiho-afectiv etc.

Biosinteza histaminei se realizează pe cale enzimatică într-o singură treaptă prin decarboxilarea histidinei de către histidin decarboxilază. Ea are loc nu numai în neuronii histaminergici, ci şi la nivelul mastocitelor, plachetelor şi leucocitelor bazofile. Reglarea biosintezei de histamină este dependentă de aportul de histidină şi vitamina B_6 (piridoxal fosfat). Aproximativ 50% din histamina ţesutului nervos are localizare presinaptică veziculară. Eliberarea are loc în timpul depolarizării sinaptosomale cu participarea ionilor de calciu.

Acţiunile postsinaptice ale histaminei se realizează prin intermediul receptorilor H_1 şi H_2, cu participarea unui al treilea subtip, cu rol de autoreceptor presinaptic reprezentat de receptorul H_3. Acesta diminuează eliberarea histaminei de la nivelul fibrelor histaminergice centrale şi periferice, participând la controlul propriei sale eliberări.

Spre deosebire de receptorii H_1, care produc efecte neurostimulante centrale, permeabilizante capilare şi vasodilatatoare periferice, receptorii H_2 determină hiperpolarizare membranară şi inhibiţie postsinaptică. Ca şi receptorii H_1, realizează la nivelul vaselor creşterea permeabilităţii vasculare şi vasodilataţie capilară însoţită de stimularea secreţiei gastrice.

Inactivarea histaminei se produce în două etape reprezentate de metilare, urmată de dezaminare oxidativă formatoare de acid metilimidazolacetic sau de către histaminază prin hidroliză discretă în acid imidazolacetic urinar.

Durata de viaţă a histaminei este scurtă şi puternic influenţată de stres, febră, anestezie, reacţii alergice etc.

Prin mecanisme neurochimice centrale complexe, histamina participă la inducerea veghei şi somnului, precum şi la eliberarea unor hormoni hipofizari (ACTH, vasopresină, prolactină), reglarea ingestiei de alimente şi termoreglării. La nivel ganglionar, facilitează transmiterea interneuronală simpatică, iar la nivelul terminaţiilor senzitive periferice provoacă efecte hiperalgeziante, comportându-se ca un mediator chimic al durerii.

3. **Aminoacizi neurotransmiţători.** În afara funcţiilor metabolice clasice, unii aminoacizi îndeplinesc rol de mediatori chimici excitatori sau inhibitori la nivel cerebro-spinal. Din prima categorie, a *aminoacizilor excitatori*, fac parte acizii glutamic şi aspartic, iar din cea de-a doua – *aminoacizii inhibitori*, acidul gamma-aminobutiric şi glicina. Taurina îndeplineşte rol mai mult de neuromodulator sinaptic, decât de mediator chimic.

Aminoacizii excitatori. Acizii glutamic şi aspartic. Sunt acizi aminaţi monoaminodicarboxilici neesenţiali sintetizaţi din glucoză sau unii produşi intermediari ai ciclului Krebs. Sinteza lor se realizează la nivel neuronal presinaptic, devenind activi numai sub forma anionică de L-glutamat şi, respectiv, de L-aspartat.

Biosinteza anionului glutamat se realizează la nivelul matricei mitocondriale fie prin transmiterea acidului α-cetoglutaric, fie prin dezaminarea glutaminei (fig. 3.20).

În cazul anionului aspartat, acesta rezultă, ca şi în cazul glutamatului, la nivel mitocondrial din transaminarea oxalacetatului din ciclul Krebs

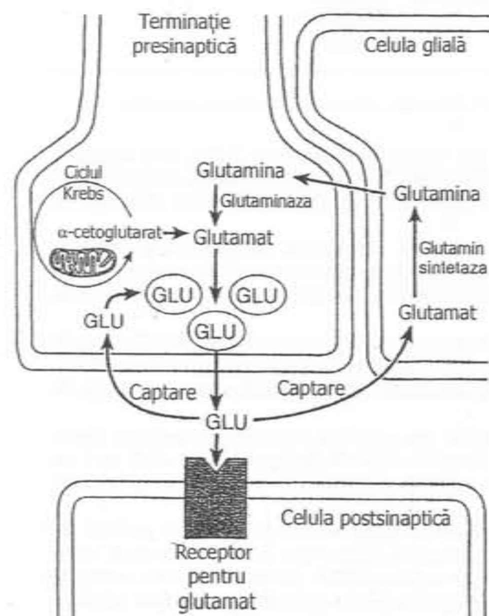


Fig. 3.20. Biosinteza, eliberarea şi efectele sinaptice ale glutamatului.

în aspartat şi alfa-cetoglutarat. Deşi conţinutul ţesutului nervos cerebral al mamiferelor este de aproximativ 10 ori mai mare în cazul glutamatului decât al aspartatului, concentraţia neuronală a acestora depăşeşte de peste 1000 de ori pe cea a neurotransmiţătorilor clasici. Acumularea şi stocarea predominantă a glutamatului în veziculele mici sinaptice se realizează prin cotransport cuplat cu ionii de sodiu. Majoritatea neuronilor glutamatergici se găsesc la nivelul cortexului cerebral şi în hipocampus. Celulele piramidale neocorticale glutamatergice prezintă proiecţii cortico-striate, cortico-talamice, cortico-pontine şi cortico-fugale descendente, până la nivelul regiunilor cervico-dorsală şi lombară ale măduvei spinării. Tractusurile olfactive, gustative, auditive şi somestezice conţin, de asemenea, numeroşi neuroni aminoacidergici excitatori.

Eliberarea lor se realizează, ca şi în cazul altor neurotransmiţători, prin exocitoză cu participarea ionilor de calciu sub influenţa fenomenelor electro-chimice de depolarizare a terminaţiilor presinaptice. Acţiunile postsinaptice ale aminoacizilor excitatori mediază răspunsurile depolarizante ale majorităţii neuronilor din sistemul nervos central al mamiferelor prin intermediul a trei tipuri de receptori ionotropi specifici. Ca şi receptorii nicotinici, receptorii pentru glutamat şi aspartat sunt receptori cuplaţi cu canalele ionice permeabile selective la cationi, inclusiv la calciu. Din această categorie fac parte receptorii NMDA, KA şi AMPA. Receptorii NMDA cu afinitate deosebită pentru N-metil-D-aspartat şi glutamat realizează activarea canalului voltaj-dependent pentru cationii Na^+ şi K^+ însoţită de intrarea concomitentă a calciului. Permeabilitatea mare la calciu este blocată de magneziu. Stimularea repetitivă a receptorilor NMDA îndepărtează efectul blocant al magneziului, determinând fenomenul de potenţare postsinaptică de lungă durată implicat în realizarea proceselor neurochimice de memorare şi învăţare.

Receptorul kainat este activat de acidul kainic, analog structural şi funcţional al glutamatului. El predomină în cerebel şi determină efecte membranare depolarizante şi descărcări epileptiforme postsinaptice.

Receptorul AMPA este activat în sens depolarizant atât de acidul amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionic, cât şi de glutamat, determinând răspunsuri postsinaptice excitante de scurtă durată. O a patra categorie de receptori pentru glutamat cuplaţi cu proteina membranară G şi denumiţi receptori metabotropi au fost identificaţi recent cu rol modulator al neurotransmiterii glutamatergice propriu-zise. Ca şi receptorii KA, receptorii metabotropi sunt situaţi şi presinaptic, cu rol activator asupra eliberării mediatorului şi potenţării sinaptice de lungă durată.

Hipoxia, hipoglicemia, ischemia, convulsiile prelungite şi traumele mecanice determină creşterea glutamatului extraneuronal însoţită de intensificarea influxului de Na^+ şi Ca^{2+}, depolarizare prelungită şi dereglări metabolice neuronale multiple şi generatoare de fenomene neurotoxice ireversibile.

Aminoacizii inhibitori. Reprezentaţi de acidul gamma-aminobutic şi glicină (glicocol), aminoacizii inhibitori se găsesc în concentraţii mari în sistemul nervos cerebro-spinal al mamiferelor.

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) rezultă din decarboxilarea acidului glutamic în prezenţa enzimei glutamic decarboxilaza (fig. 3.21).

Decarboxilarea acidului glutamic are loc la nivel neuronal atât în creier şi măduva spinării, cât şi în unii neuroni ai sistemului nervos periferic folosind piridoxal-fosfatul drept coenzimă.

La nivel central predomină localizările cortico-subcorticale, hipocampice, talamice şi ale nucleilor bazali. La nivelul neocortexului, neuronii gaba-ergici participă la circuitele inhibitorii locale ale scoarţei somato-senzitive şi vizuale. Contacte sinaptice inhibitorii realizează neuronii gaba-ergici corticali cu celule piramidale şi extrapiramidale descendente alături de dopamină.

În talamus, hipotalamus, mezencefal şi punte, GABA constituie unul din neurotransmiţătorii inhibitori ai complexului polineuronal din formaţiunea reticulată ponto-mezencefalo-diencefalică.

Cerebelul, măduva spinării şi retina conţin, de asemenea, cantităţi suficiente de GABA ca neurotransmiţător inhibitor. Acţiunile inhibitorii, hiperpolarizante mediate de GABA, au la bază creşterea concentraţiei membranare pentru ionii de clor ca urmare a interacţiunii cu unul din receptorii specifici.

Receptorii pentru GABA sunt de două feluri: GABA-A şi GABA-B. Spre deosebire de receptorii GABA-A, care sunt receptori ionotropi cuplaţi cu un canal ionic specific pentru clor, receptorii GABA-B sunt receptori metabotropi cuplaţi cu AMP ciclic şi prevăzuţi cu efecte de lungă durată. Prin intermediul acestor două tipuri de receptori, fibrele nervoase gaba-ergice sunt la originea unei mari părţi din inhibiţiile realizate în sistemul nervos cerebro-spinal, cu răsunet funcţional asupra motricităţii, senzaţiilor, comportamentelor şi funcţiilor cognitive. În clinică sunt preferate substanţele care intensifică activitatea neuronală gaba-ergică: barbituricele ca antiepileptice şi hipnotice, benzodiazepinele ca anxiolitice şi hipno-sedative.

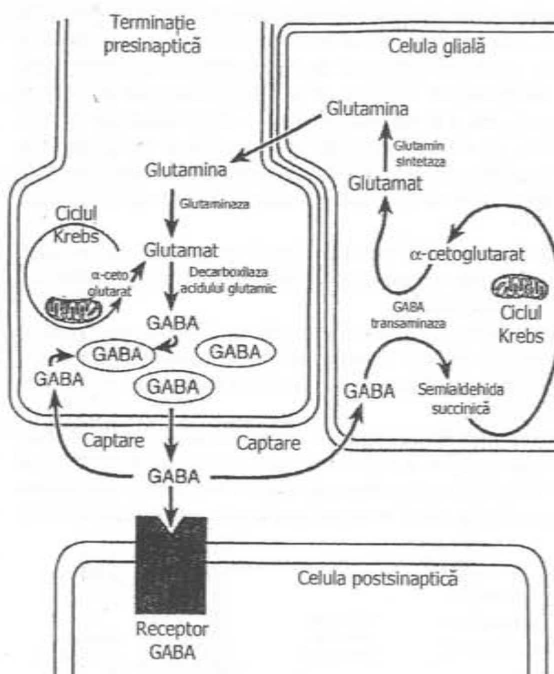


Fig. 3.21. Biosinteza, eliberarea și acțiunea postsinaptică a acidului gamma-aminobutiric.

Glicina (glicocolul). Este, de asemenea, aminoacid neesențial sintetizat la nivel neuronal din glucoză pe calea 3-fosfogliceratului și a fosfoserinei. Fiind unul din aminoacizii cei mai mici, glicina din proteinele consumate traversează bariera hemato-encefalică pentru a fi preluată și folosită ca mediator chimic inhibitor. Distribuția cerebro-spinală a glicinei este mai limitată decât a GABA, concentrațiile cele mai mari găsindu-se în trunchiul cerebral, cerebel și coarnele anterioare ale măduvei spinării. Eliberarea din butonul presinaptic este Na^+-dependentă, iar acțiunea hiperpolarizantă postsinaptică este clor-dependentă, prin intermediul unui receptor ionotrop. Proprietățile inhibitorii postsinaptice ale glicinei sunt blocate de către stricnină. Convulsiile produse de stricnină se datorează blocării mediației chimice glicinergice.

Un alt aminoacid prevăzut cu proprietăți inhibitoare asupra excitabilității neuronale este taurina.

Taurina. Se găsește în cantități mari în veziculele sinaptice ale scoarței cerebrale, cerebelului și hipocampusului. Cantități suficiente au fost găsite în trunchiul cerebral, măduva spinării și retină. Concentrațiile acesteia sunt mai mari în perioada de creștere decât în cursul maturației. Pe această bază s-a făcut afirmația că taurina stimulează creșterea și dezvoltarea nervoasă.

Stimularea electrică sau chimică (potasică) neuronală determină eliberare de taurină însoțită de hiperpolarizarea membranei postsinaptice și reacții inhibitorii produse de activarea canalelor de clor cuplate cu receptorul membranar corespunzător. Specificitatea acestuia este relativă, întrucât prezintă activitate și pentru antagoniștii receptorilor glicinergici (stricnină) și gaba-ergici (bicuculină). Pe această bază, se atribuie taurinei rol mai mult de modulator al transmiterii chimice inhibitorii realizate de ceilalți doi aminoacizi inhibitori, decât de neurotransmițător propriu-zis.

4. **Neuropeptidele.** Din categoria peptidelor neuroactive implicate în transmisia sinaptică fac parte neuropeptidele opioide și neopioide, precum și unele peptide hormonale circulante și locale. O parte dintre acestea îndeplinesc funcții atât de hormoni circulanți sau locali într-un anumit teritoriu și de mediatori chimici sau simpli modulatori sinaptici în altele. O altă particularitate a mediației chimice peptidergice este reprezentată de posibilitatea coexistenței neuropeptidului cu unul din neurotransmițătorii clasici la nivelul aceleiași terminații sinaptice (ex: acetilcolină cu VIP sau catecolamine cu NPY).

Peptidele opioide. Denumite și endomorfine, sunt reprezentate de enkefalinele: met-enkefalina și leu-enkefalina, endorfinele α, β și γ, precum și de către dinorfinele A și B. Biosinteza lor are loc dintr-un precursor comun pro-opiomelanocortina formată din 263 aminoacizi (vezi fig. 13.7 - capitolul Fiziologia glandelor endocrine).

Enkefalinele. Sunt pentapeptide sintetizate de neuronii larg distribuiți în sistemul nervos cerebro-spinal de la scoarța cerebrală până la substanța gelatinoasă din coarnele posterioare ale măduvei spinării.

Ele predomină în neuronii monoaminergici, contribuind la modularea în sens inhibitor a sensibilității nociceptive. Extranevraxial, enkefalinele au fost detectate la nivelul ganglionilor simpatici, tubului digestiv, glandei medulosuprarenale și retinei.

Endorfinele. Derivă dintr-un fragment al precursorului comun denumit beta-lipotropină. Acesta este scindat enzimatic în beta-endorfinele beta (cu 31 aminoacizi), gamma (27 aminoacizi), alfa (16 aminoacizi) și delta (17 aminoacizi). Spre deosebire de enkefaline, endorfinele prezintă o localizare mai limitată. Ele predomină în hipotalamusul medio-bazal și lobul anterior al hipofizei cu rol inhibitor asupra reacțiilor neuro-endocrine produse de stres.

Dinorfinele A (17 aminoacizi) și *B (13 aminoacizi).* Reprezintă cea de-a treia categorie de peptide opioide endogene rezultate din clivarea enzimatică a prodinorfinei. Ele au distribuție centrală difuză, similară cu a enkefalinelor, excepție făcând doar prezența în cantități mai mari la nivelul complexului hipotalamo-retrohipofizar.

Acțiunile inhibitorii sinaptice ale peptidelor opioide au la bază participarea a cel puțin cinci tipuri de receptori membranari specifici.

– Receptorii μ sunt receptori ionotropi ce prezintă afinitate pentru endorfină, beta-endorfină și enkefaline. Ei sunt de două feluri: μ_1 și μ_2 având ca antagoniști nalaxonul și maltrexonul.

– Receptorii δ interacționează ca modulatori ionotropi cu cei ai enkefalinelor, prevăzuți cu proprietăți inhibitorii asupra canalelor de Ca^{2+} și a celor de K^+.

– Receptorii κ au afinitate deosebită pentru dinorfine, acțiunea lor exercitându-se prin intermediul proteinei G și adenilat ciclazei, cu răsunetul corespunzător inhibitor asupra canalelor de Ca^{2+}. Activarea lor provoacă analgezie, sedare, somn și catalepsie.

– Receptorii σ nu prezintă sensibilitate specifică, având oarecare afinitate doar pentru enkefaline.

– Receptorii ε, considerați ca subtip al receptorilor μ, prezintă afinitate pentru beta-endorfine.

Efectele predominant inhibitorii ale peptidelor opioide se produc prin modularea eliberării presinaptice a neurotransmițătorilor colinergici, adrenergici și serotoninergici însoțită de inhibarea canalelor de Ca^{2+} și activarea celor de K^+. Acționând în sens inhibitor atât presinaptic, cât și postsinaptic, peptidele opioide participă la realizarea analgeziei și inhibarea reacțiilor neuro-endocrino-metabolice produse de stres. Ca factori antistres, beta-endorfinele acționează în mod predominant la nivel hipotalamo-hipofizar, în timp ce enkefalinele sunt active la nivelul căilor simpatico-adrenergice cerebro-spinale și periferice (medulosuprarenali).

Inactivarea peptidelor opioide se realizează enzimatic, cu ajutorul endopeptidazelor de tipul enkefalinazei, aminopeptidazei A și a peptidil-dipeptidazei A.

Peptidele neopioide. Sunt reprezentate de o gamă variată de neuropeptide care îndeplinesc roluri diferite fie de neurotransmițători sinaptici sau cotransmițători, fie de neuromodulatori sau hormoni locali. Una din primele peptide neopioide descoperite în celulele enterocromafine ale tubului digestiv este substanța P, considerată capul de serie al neurokininelor (tahikinine) bioactive.

Substanța P. Formată din 11 aminoacizi, este larg răspândită în sistemul nervos central și periferic. Cele mai mari concentrații se găsesc la nivelul căilor nervoase implicate în transmiterea și percepția senzațiilor dureroase. Stimularea electrică a acestora determină eliberare de substanță P. Pe această bază s-a atribuit substanței P rol de neurotransmițător al aferențelor senzitive nociceptive.

Eliberarea substanței P este calciu-dependentă, fiind activată de capsaicină (substanță toxică extrasă din ardeiul iute) și blocată presinaptic de către peptidele opioide și GABA. Acțiunile substanței P sunt de tip excitator atât la nivelul membranelor postsinaptice, cât și asupra teritoriilor secretoare de hormoni circulanți sau locali. Ele se realizează prin intermediul a două tipuri de receptori membranari metabotropi: NK_{1A} și NK_{1B}. Având localizare presinaptică și realizând efecte depolarizante postsinaptice la nivelul căilor senzoriale nociceptive, substanța P îndeplinește rol atât de principal mediator chimic al durerii, cât și de neuromodulator al unor sinapse cerebro-spinale sau periferice.

Neurotensina. Este un tridecapeptid prezent în concentrații mari la nivelul hipotalamusului anterior și glandelor anexe endocraniene. Neuronii neurotensinergici au fost identificați în cortexul cerebral, amigdală, talamus, ganglionii bazali, trunchiul cerebral și substanța gelatinoasă din măduva spinării. Atât la nivel central, cât și în cazul tractului gastro-intestinal, neurotensina exercită efecte modulatoare asupra neuronilor colinergici și adrenergici. Injectată intraventricular provoacă analgezie, hipotermie și eliberare de hormoni

hipofizari. Extranevraxial, neurotensina produce, ca şi substanţa P, vasodilataţie locală, hipotensiune şi creştere a permeabilităţii vasculare.

Peptidul vasoactiv intestinal (VIP). Format din 28 de aminoacizi are distribuţie centrală şi periferică difuză. La nivel cerebro-spinal se găseşte în hipotalamus, hipocamp, amigdală şi neocortex. Atât la nivel central, cât şi în întreg tubul digestiv, plămâni, aparatul genital şi pancreas, VIP este eliberat împreună cu acetilcolina, îndeplinind rol de cotransmiţător al acesteia. În afara proprietăţilor neuromodulatoare, VIP îndeplineşte rol şi de mediator chimic activator al eliberării de hormoni adenohipofizari (prolactină, somatotrop şi luteinizant). În peretele intestinal, VIP este prezent în concentraţii mai mari în fibrele nervoase ale plexurilor intraneurale decât în cele din mucoasă sau submucoasă. În afara rolurilor de neurotransmiţător sau cotransmiţător colinergic, VIP îndeplineşte şi funcţii de hormon local prevăzut cu proprietăţi metabolice importante (activarea sistemului adenilat ciclază-cAMP, stimularea insulino-secreţiei, lipolizei şi conversiei glicogenului în glucoză etc.).

Colecistokinina neuronală (CCK-8). Este segmentul peptidic terminal al colesticokininei hormonale, care conţine ultimii 8 din cei 33 de aminoacizi ai acesteia. A fost identificată imunohistochimic în scoarţa cerebrală, hipocampus, hipotalamus, nucleul amigdalian şi în întreg sistemul limbic. Predominând în butonii terminali, eliberarea sa este stimulată de K^+.

Efectele CCK-8 se realizează prin două tipuri de receptori. În timp ce receptorii A au localizare predominant periferică, receptorii B asigură efectele centrale ale CCK-8. Prin intermediul receptorilor B se realizează controlul amigdalian şi hipotalamic al ingestiei de alimente. În favoarea participării CCK-8 la producerea senzaţiei de foame şi saţietate pledează faptul că la sfârşitul mesei creşte concentraţia sanguină a acesteia, determinând inhibarea ingestiei de alimente. Prin mecanisme neurotransmiţătoare centrale sau neuromodulatoare, CCK-8 întregeşte proprietăţile hormonale pancreatice şi biliare ale colecistokinin-pancreoziminei.

Neuropeptidul Y (NPY). Se găseşte atât în creier, cât şi la nivelul terminaţiilor simpatice periferice, având localizare comună cu noradrenalina. Cele mai mari concentraţii centrale au fost detectate în scoarţa cerebrală, ganglionii bazali, amigdale, hipocampus şi complexul hipotalamo-hipofizar. Stimularea acestora determină eliberare simultană atât de noradrenalină, cât şi de NPY. Având rol de cotransmiţător al mediaţiei chimice adrenergice, NPY potenţează şi prelungeşte în timp efectele energogene ale acesteia. Prin acest mecanism se realizează stimularea ingestiei de alimente şi descărcări hormonale de ACTH, TSH şi hormoni de creştere. Acţiunile neuromodulatoare ale NPY se produc cu participarea a trei tipuri de receptori specifici: Y_1, Y_2, Y_3, cuplaţi negativ cu sistemul adenilat ciclază-cAMP. Stimulând ingestia de alimente şi verigile hormonale energotrope, NPY este considerat reglator central al metabolismului energetic.

Somatostatinul (SST). Este un peptid format din 14 aminoacizi, prevăzut cu proprietăţi inhibitorii atât ale secreţiei hipofizare de hormon somatotrop, cât şi a numeroase structuri neuronale centrale şi periferice. Acesta coexistă cu catecolaminele, GABA sau cu peptidele opioide în veziculele sinaptice ale unor structuri nervoase cerebro-spinale, de unde se eliberează, cu participarea ionilor de calciu, pentru a inhiba descărcările neuronale prin hiperpolarizare potasică. Participarea celorlalte peptide hormonale (tireoliberina, gonadoliberina, corticoliberina etc.) la modularea neurotransmisiei sinaptice va fi menţionată la capitolul Hormoni locali. Alte peptide neuroactive (vasopresina, oxitocina, ACTH, angiotensina, bradikinina, peptidul înrudit cu gena calcitoninei, galanina) vor fi prezentate la capitolele respective.

5. **Mediaţia purinergică.** Are la bază participarea ATP şi adenozinei la modificările de excitabilitate neuronală centrale şi periferice. Sintetizat la nivel celular prin glicoliză sau fosforilare oxidativă mitocondrială, ATP este depozitat singur sau împreună cu acetilcolina în veziculele sinaptice colinergice, ori cu noradrenalina sau adrenalina în terminaţiile sinaptice şi granulele cromafine medulosuprarenali. Eliberarea are loc concomitent cu a mediatorului respectiv sau este unică, în [illegible] stimu[illegible] fibrelor purinergice. Odată eliberat, ATP acţionează ca mediator chimic sau cotransmiţăto[illegible] [illegible]cep[illegible]or de

tip P_2 în sens stimulator, determinând potenţarea fenomenelor electro-chimice generatoare de potenţiale de acţiune şi de răspuns celular postsinaptic. Eliberarea de NO se soldează cu efecte atât excitante la nivel cerebro-spinal şi cu acţiuni vasculare periferice relaxante de tip endotelio-dependente. Spre deosebire de ATP, adenozina face oficiul de modulator inhibitor al activităţii neuronale centrale şi periferice prin intermediul atât al receptorilor P_1, cât şi al inhibării canalelor voltaj-dependente de Ca^{2+}. Efectele hiperpolarizante simple, hipnosedative şi antinociceptive ale adenozinei sunt antagonizate de cafeină şi teofilină. Efecte sinaptice diferite exercită adenozina şi ATP nu numai la nivel cerebro-spinal, ci şi în unele ţesuturi şi organe periferice, îndeplinind rol de mediatori chimici ai inervaţiei vegetative non-adrenergice şi non-colinergice.

6. **Mediaţia chimică gazoasă.** Progresele tehnice din ultimele decenii au precizat că nu numai radicalii liberi ai oxigenului, ci şi speciile radicalare ale azotului şi carbonului determină modificări importante ale excitabilităţii neuronale centrale şi periferice.

Monoxidul de azot (NO). Identificat iniţial cu factorul endotelial de relaxare (EDRF), este sintetizat la nivel neuronal din L-arginină în prezenţa enzimei nitroxid sintetaza calciu-calmodulin-dependentă şi a NADPH. Cascada enzimatică formatoare se însoţeşte de eliberarea concomitentă de citrulină şi activarea guanilat ciclazei formatoare de ciclic GMP (fig. 3.22).

Cuplul NO-cGMP îndeplineşte rol atât de sistem de transducţie a semnalelor inter- şi intracelulare, realizând funcţii atât de substanţă neurotransmiţătoare, cât şi de hormon local paracrin şi autocrin. Fiind produs neuronal gazos cu moleculă mică uşor difuzibilă prin membranele celulare, NO asigură transmiterea chimică a mesajelor atât în sens anterograd postsinaptic, cât şi retrograd presinaptic, cu participarea cGMP ca mesager secund.

Dintre celelalte substanţe bioactive, de o atenţie crescândă se bucură o serie de derivaţi ai hormonilor steroizi şi ai acidului arahidonic, de tipul prostaglandinelor, implicate în modificarea sensibilităţii nociceptive şi a excitabilităţii nervoase centrale.

Pe această dublă cale, NO în doze mici fiziologice influenţează plasticitatea neuronală, favorizând potenţarea postsinaptică de lungă durată a potenţialelor de acţiune implicate în procesele de memorare şi învăţare, iar în doze mari exercită efecte neurotoxice prin peroxinitritul rezultat din cuplarea NO cu radicalul superoxid al oxigenului. La nivel neuronal periferic se admite că NO îndeplineşte rol de mediator chimic relaxant al fibrelor non-colinergice şi non-adrenergice vegetative.

Oxidul de carbon (CO). Rezultat din degradarea hemului hemoglobinei sub influenţa hemoxigenazei, participă împreună cu NO la neurotransmiterea sau modularea neuro-vasculară centrală şi periferică. Ca moleculă gazoasă semnal, CO provoacă atât reacţii miorelaxante şi vasodilatatoare locale, cât şi activarea mediaţiei chimice anterograde şi retrograde centrale prin intermediul sistemului guanilat ciclazei-cGMP. Efectele stimulante de la nivelul structurilor neuro-vasculare

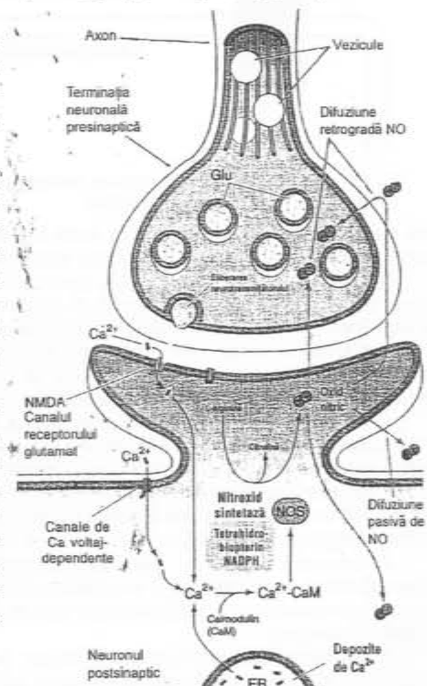


Fig. 3.22. Sinapsa nitrinergică – model funcţional.

centrale ale CO contribuie la reacțiile reflexe inhibitorii de tip depresiv, însoțite de reacții hipotalamo-hipofizare compensatoare (CRH, vasopresină, oxitocină etc.). Acționând atât la nivel neuro-vascular cerebral, cât și în unele teritorii neuro-efectoare periferice, interacționează cu NO, realizând reacții cumulative directe sau indirecte producătoare, în funcție de doză, nu numai de fenomene adaptative normale, ci și de stres oxidativ generator de stări patologice.

Împreună cu NO și alte gaze endogene (H_2S de exemplu), CO constituie o nouă clasă de substanțe chimice mediatoare denumită gazotransmițători. Ca purtători de mesaje biologice, aceștia diferă de neurotransmițătorii clasici prin faptul că sunt sintetizați de toate tipurile de celule, transmit informații (semnale) prin difuziune atât în sens anterograd, cât și retrograd și nu au receptori specifici.

Plecând de la aceste particularități structurale și funcționale, transmițătorii chimici endogeni au fost recent clasificați în neurotransmițători (acetilcolină, catecolamine, serotonină, histamină, glutamat, GABA, glicină etc.) și gazotransmițători (CO, NO, H_2S). Noile date referitoare la existența difuziunii gazoase a semnalelor celulare demonstrează că problema transmiterii și comunicării intercelulare nu se limitează la mediația electro-chimică clasică, ci este mult mai complexă.

3.4. MODALITĂȚILE RĂSPUNSULUI NEURONAL POSTSINAPTIC

În funcție de natura mediatorului și a receptorilor din membrana postsinaptică, stimularea presinaptică poate genera două tipuri de răspuns postsinaptic:

a) *potențialul postsinaptic excitator (PPSE)* este un răspuns local de tip depolarizant, determinat de creșterea generală a permeabilității la Na^+ și K^+. Potențialul de acțiune (PA), ca manifestare propagată, apare abia în momentul în care depolarizarea atinge valoarea prag necesară. În condiții fiziologice, capacitatea unui PPSE de a genera un PA depinde de plasarea sinapsei active. PPSE nu declanșează un PA decât dacă reușește să determine o depolarizare supraliminară a somei neuronale. Datorită distanței mari la care se află, sinapsele axo-dendritice nu sunt capabile să inducă izolat PA (să pună în activitate întregul neuron). Ele pot modifica, prin propagare electrotonică, potențialul de membrană din zonele alăturate, mărind astfel excitabilitatea la nivelul altor sinapse mai mult sau mai puțin apropiate. Excepție fac sinapsele de pe porțiunea inițială a dendritei.

Sinapsele axo-somatice, ca și cele axo-axonice, sunt capabile să genereze potențiale de acțiune propagate (denumite și *spike*-uri somato-dendritice). Cel mai bine plasate din acest punct de vedere sunt sinapsele din zona conului de emergență a axonului motor, unde pragul de excitație este în general mai scăzut;

b) *potențialul postsinaptic inhibitor (PPSI)* este o a doua modalitate de răspuns sinaptic, în cursul căruia, prin interacțiunea receptor-mediator, are loc o creștere exclusivă a permeabilității postsinaptice pentru K^+ și Cl^-, în timp ce permeabilitatea la Na^+ rămâne nemodificată. În acest mod apare o hiperpolarizare tranzitorie. Prin propagarea electrotonică, PPSI deprimă excitabilitatea zonelor din jur sau chiar a întregului neuron, împiedicând apariția PA sub efectul unor stimuli excitatori. Astfel de conexiuni reprezintă adevărate filtre ce modulează transmiterea în lanțurile neuronale;

c) *inhibiția presinaptică:* în cazul unor sinapse axo-axonice excitatoare, depolarizarea sinaptică se propagă electrotonic până la nivelul butonului terminal al axonului postsinaptic. Această depolarizare relativ persistentă reduce cantitatea de mediator eliberată din butonul terminal. Acest fenomen este denumit inhibiție presinaptică și se explică prin faptul că eliberarea mediatorului depinde de amplitudinea totală a depolarizării și bruschețea cu care aceasta se produce;

d) *inhibiția recurentă:* este vorba, de fapt, despre inhibiția chimică postsinaptică exercitată de un interneuron asupra unui axon cu care face sinapsă. Acest interneuron este activat de însăși activitatea

axonului ce urmează a fi inhibat sau a unui axon similar. Acești axoni stabilesc contacte sinaptice cu interneuronul inhibitor pe care îl pun în acțiune. În acest mod se realizează bucle de tipul conexiunii inverse ce controlează funcții nervoase importante (vezi datele privind circuitul stabilit prin neuronii Renshaw).

3.5. ELEMENTE DE MORFO-FIZIOLOGIE NEURO-MUSCULARĂ

Sistemul neuro-muscular este format din totalitatea structurilor musculare și a formațiunilor nervoase atașate lor.

În acest ansamblu, mușchii sunt considerați organe efectoare, iar formațiunile nervoase periferice – verigi de legătură prin care sistemul nervos central intervine în reacțiile complexe ale organismului față de mediul extern.

Ramificațiile axonale terminale ale neuronilor motori se distribuie fibrelor musculare prin intermediul joncțiunilor neuro-musculare, constituind ansamblul funcțional unitar cunoscut sub denumirea de *„unitate motorie"*.

Deși separate structural, elementele musculare și nervoase formează o unitate funcțională, a cărei activitate se manifestă sub cele mai diverse forme la nivel de organe și sisteme, asigurând o serie de funcții generale sau particulare:

– ca masă ce reprezintă 40% din greutatea totală a corpului, mușchii participă la evoluția anatomică și realizarea unei forme normale a întregului organism. Sedentarismul duce la involuție și atrofiere, cu implicații nefavorabile în toate compartimentele funcționale;

– ca element activ al aparatului locomotor, musculatura striată scheletică asigură deplasarea elementelor osoase pasive cu rol de pârghii în cadrul unor mișcări complexe.

Prin aceasta se realizează activitatea statică de postură și cea dinamică, cu deplasarea organismului (mers, fugă, salt), precum și diverse activități motrice (voluntare sau reflexe), cu participarea extremităților sau a altor compartimente funcționale, inclusiv vorbirea și o serie de funcții vitale (respiratorie, excretorie sau digestivă);

– sub aspect biologic, prin contracția realizată mușchii pot fi considerați veritabili „transformatori" de energie, convertind energia chimică potențială în cele mai diverse forme de energie actuală: mecanică, termică sau sonoră.

Diversele implicații funcționale vor fi analizate pe parcursul prezentării particularităților structural-funcționale ale mușchilor striați scheletici, atât pe mușchii izolați, cât și în ansamblul aparatului locomotor.

3.5.1. ARHITECTURA HISTO-FIZIOLOGICĂ A MUSCULATURII STRIATE

Mușchiul scheletic este constituit din fibre musculare care sunt elemente celulare multinucleate, de formă cilindrică, cu lungimea de la câțiva milimetri până la 60 cm.

Numărul celulelor musculare din componența unui mușchi rămâne invariabil de la naștere, însă volumul acestora ia diferite proporții, în funcție de mușchi, vârstă, solicitare fizică și stare de nutriție.

Alături de structurile funcționale comune oricărei celule, reprezentate prin membrană celulară (sarcolemă), citoplasmă (sarcoplasmă) și nuclei, fibra musculară striată (multinucleată) prezintă ca elemente distincte: aspectul neomogen striat, determinat de prezența unui aparat contractil specific alcătuit din miofibrile; dispunerea periferică a nucleilor, ca urmare a diferențierii ontogenetice (fig. 3.23).

Datele morfo-fiziologice privind organizarea fibrei musculare au fost prezentate la capitolul de fiziologie specială.

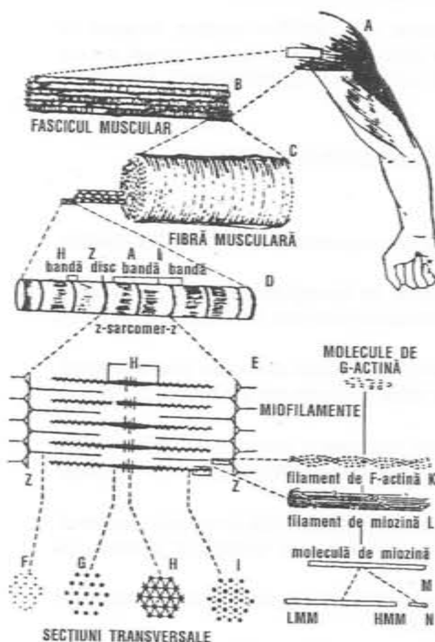


Fig. 3.23. Schema structurală și ultrastructurală a sistemului contractil muscular.

3.5.2. TIPURI DE FIBRE MUSCULARE

Criterii de clasificare. Inițial, fibrele au fost clasificate în „roșii" și „albe", pe baza culorii și a conținutului în mioglobină; acestea pot predomina la anumite categorii de mușchi sau pot coexista în proporții sensibil egale.

Recent, fibrele au fost clasificate pe baza proprietăților contractile și metabolice, astfel încât se pot distinge tipul I și tipul II.

1) *Fibrele de tip I* corespund categoriei clasice de „fibre roșii", având un conținut crescut de mitocondrii, mioglobină, lipide și enzime oxidative. Generează o contracție lentă (timp de contracție 120 ms), iar producerea de ATP se face pe cale oxidativ-aerobă, datorită conținutului mare în mitocondrii la nivelul cărora se află enzime ale ciclului Krebs, ale beta-oxidării acizilor grași și ale fosforilării oxidative.

Aceste fibre prezintă o mare rezistență la oboseală și sunt capabile de eforturi moderate de lungă durată.

2) *Fibrele de tip II* au stocuri limitate de mitocondrii, mioglobină și lipide.

Distribuția fibrelor musculare. Concluzii asupra distribuției fibrelor musculare la un atlet sunt bazate pe o biopsie musculară și pe identificarea prin coloranți și markeri metabolici a următoarelor elemente:

1) enzimele dominante: proporția relativă între succin dehidrogenază (oxidativă) și fosfofructokinază (glicolitică);

2) enzimele care reflectă viteza de contracție: ATPaza miozinică.

3.5.3. PROPRIETĂȚILE FIBREI MUSCULARE

Definirea cadrului funcțional al musculaturii în general, cu referire la fibra musculară striată, în special, se poate face printr-o succintă prezentare a proprietăților fundamentale legate de permeabilitate și polaritate electrică, excitabilitate, contractilitate, elasticitate și tonicitate, care permit înțelegerea rolului de propulsor activ al musculaturii în cadrul aparatului locomotor.

3.5.4. PERMEABILITATEA ȘI POLARITATEA ELECTRICĂ

Proprietate caracteristică a membranei celulare, permeabilitatea sarcolemei asigură o repartiție ionică particulară în compartimentele intra- și extracelulare, conferind polaritatea electrică ce caracterizează majoritatea structurilor excitabile.

Consecință directă a permeabilității membranare selective și întreținută de pompele ionice biologice de Na și K, polaritatea electrică stă la baza genezei potențialului membranar de repaus de –70–90 mV, precum și la impunerea unui anumit grad de excitabilitate a fibrei musculare (fig. 3.24).

De potențialul de repaus sarcolemic va depinde atât nivelul pragului de transmitere neuro-musculară a mesajului contractil, cât și a potențialelor de placă sau de acțiune (propagate), implicate în declanșarea și întreținerea cuplului excitație-contracție.

A.

IONI	CONCENTR. mM/l		POTENȚIAL DE ECHILIBRU (mV)
	INTRA-CELULAR	EXTRA-CELULAR	
Na^+	12	145	+65
K^+	155	4	–95
H^+	13×10^{-5}	$3,8\times10^{-5}$	–332
Cl^-	3,8	120	–90
HCO_3^-	8	27	–32
A^- (anion organic)	155	0	...

POTENȚIAL DE MEMBRANĂ = –90 mV.

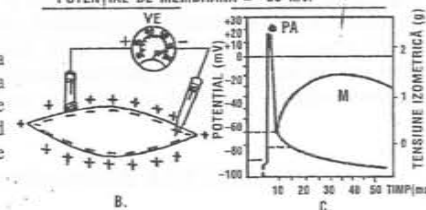


Fig. 3.24. Electrogeneza în fibra musculară. *A:* Valorile potențialelor ionice de echilibru și transmembranare. *B:* Potențial de repaus înregistrat cu microelectrozi. VE, voltmetru. *C:* Traseele simultane ale contracției izometrice și ale potențialului de acțiune muscular. PR, potențial de repaus. PA, potențial de acțiune. M, miogramă.

3.5.5. EXCITABILITATEA

Ca proprietate comună a materiei vii, excitabilitatea fibrei musculare este definită prin capacitatea de a reacționa specific prin contracție alături de modificări de permeabilitate și polaritate electrică, acestea fiind fenomene inseparabile declanșării răspunsului de scurtare miofibrilară.

3.5.5.1. Rolul ionilor în generarea excitabilității musculare

a) *Ionul de K,* component major al fluidului intracelular, menține potențialul de repaus (care estimează potențialul de echilibru al potasiului).

Creșterea concentrației extracelulare a K determină modificarea potențialului de membrană conform legii lui Nernst (vezi capitolul Fiziologie generală).

b) *Ionul de Na,* component major al fluidului extracelular, menține presiunea osmotică în mediul extracelular.

Permeabilitatea membranei celulei musculare pentru Na este foarte scăzută în repaus, dar crește semnificativ în urma stimulării. Ionul de Na pătrunde masiv în celulă și această încărcare ionică depolarizează membrana.

Deoarece permeabilitatea la Na este voltaj-dependentă, mai mulți ioni de Na pătrund în celulă în timpul depolarizării, în asemenea cantități încât se generează un proces autoîntreținut (de *feed-back* pozitiv), care se propagă de-a lungul membranei; procesul este calitativ identic cu potențialul de acțiune nervos.

Pentru o perioadă scurtă, interiorul celulei este pozitiv în raport cu exteriorul. După atingerea maximului de depolarizare (*overshoot*), potențialul de membrană egalează potențialul de echilibru al sodiului. Permeabilitatea la Na scade rapid, simultan cu creșterea celei pentru K, și este inițiată repolarizarea.

c) *Ionul de Mg* intervine într-o serie de reacții enzimatice din cadrul metabolismului glucozei și ATPazei miozinice.

d) *Ionul de Cl,* anion major în fluidul extracelular, urmează pasiv mișcarea transmembranară a cationilor și se distribuie conform echilibrului Gibbs-Donnan.

e) *Ionul de Ca* are un rol reglator în contracție. Prezența lui este necesară pentru a anula efectul inhibitor al miozinei asupra hidrolizei ATP.

În absența Ca (concentrații intracelulare sub 0,1 micromolar), tropomiozina blochează steric atașarea capului miozinei la actină de-a lungul întregului lanț de actină F. La fiecare 7 monomeri de actină F, troponina I este legată de actină și tropomiozină în absența calciului.

Legarea calciului la troponina C determină o modificare structurală în complexul troponinic, cu detașarea troponinei I de actină și tropomiozină. Acest fenomen permite tropomiozinei să se apropie de șanțul dintre cele două helixuri de actină și să permită interacțiunea miozinei cu actina (contracția musculară).

Date recente sugerează că, în absența Ca, complexul troponină-tropomiozină inhibă numai legarea puternică a miozinei de actină, nu și atașarea prin legături slabe.

Din toate tipurile de excitanți utilizați în studiul excitabilității, cei electrici sunt cei mai adecvați din punct de vedere fiziologic, permițând o dozare în amplitudine, durată și frecvență care îngăduie definirea și măsurarea stării de excitabilitate a ansamblului neuro-muscular.

Tehnicile de electrodiagnostic galvanofaradic și cronaximetric asociate cu cele de detecție (EMG) și stimulodetecție (viteza de conducere a influxului nervos) permit o explorare eficientă a sistemelor excitabile de tipul structurilor neuro-musculare.

3.5.5.2. Geneza și conducerea excitației în fibra musculară striată

Declanșarea stării de excitație în fibra musculară poate fi realizată natural prin intermediul influxului nervos, în cadrul transmiterii sinaptice, sau cu ajutorul stimulării electrice neuronale sau musculare.

a) **Transmiterea neuro-musculară.** În cazul excitării indirecte a ansamblului neuro-muscular, stimulul sau excitantul fiziologic final este reprezentat de impulsul nervos provenit din centrii motorii medulari sau supramedulari de origine reflexă sau voluntară.

Pentru a declanșa starea de excitație a fibrei musculare, stimulul fiziologic trebuie să străbată bariera sinaptică neuro-musculară la nivelul căreia eliberarea mediatorului chimic (acetilcolina) antrenează întreaga suită de fenomene caracteristice transmisiei colinergice, și anume:

– creșterea permeabilității membranei butonilor sinaptici axonali, cu eliberarea din veziculele sinaptice a unor cantități constante de acetilcolină, denumite cuante.

Numărul de cuante eliberate este dependent de nivelul influxului motor (intensitate, frecvență) și de prezența ionilor de Ca și a celor de Mg, respectiv facilitatori și inhibitori ai descărcărilor colinergice.

Un număr redus de vezicule sinaptice eliberează intermitent conținutul lor din terminațiile axonale nestimulate;

– eliberarea spontană cuantală de acetilcolină, urmată de legarea acesteia la receptorii proteici colinergici ai plăcii terminale și producerea unui potențial miniatural de placă (MEPP), de aproximativ 0,5 mV. În același timp are loc o creștere a permeabilității membranei postsinaptice pentru ionii de sodiu, potasiu, calciu și NH_4;

– eliberarea unui număr crescut de cuante de ACh (din câteva sute de vezicule sinaptice), cu formarea complexelor receptor-ACh, determină prin creșterea permeabilității membranei postsinaptice la cationi o amplificare a depolarizării până la un nivel critic de –40, –50 mV;

– declanșarea în consecință a unui potențial de acțiune propagat (120–130 mV) de-a lungul și în profunzimea fibrei musculare, cu o viteză de la 3–8 m/s (mușchiul de broască) și până la 12 m/s (la om).

Conducerea impulsului nervos necesită o anumită cantitate de ioni de Na^+ (4 · 10–12 M/cm²) intrați în sarcoplasmă și o cantitate echivalentă de ioni de K^+ eliberați în spațiul extracelular.

În timp ce răspunsul sub prag este decremențial și strict localizat (nepropagat), potențialul de acțiune este autoregenerabil, fiind condus în ambele direcții de la zona stimulată, având o evoluție sub forma unei curbe caracteristice.

Aceasta prezintă o pantă ascendentă rapidă (*spike* cu *overshoot*) urmată de una descendentă de repolarizare rapidă (până la aproximativ –90 mV) și o repolarizare lentă (postpotențialele negative și pozitive), în care membrana rămâne ușor depolarizată timp de 0,25 s.

Potențialul rapid (*overshoot*) este generat la majoritatea speciilor de influxul rapid sodic, în timp ce repolarizarea rapidă este consecința unei rectificări întârziate (*delayed-rectification*), localizată la suprafața membranei și manifestată printr-o creștere a conductanței ionilor de K^+ (g_{Na}).

Faza repolarizării lente pare să fie generată predominant la nivelul sistemului tubular transvers, prin acumularea în această zonă a ionilor de K^+, corespunzând apariției rectificării lente de la sfârșitul ciclului potențialului de acțiune (*slow-rectification*).

Înlocuirea potasiului cu rubidiu sau distrugerea sistemului tubular transvers cu soluție Ringer hipertonă de glicerol este urmată de suprimarea postpotențialelor, fără afectarea fazelor inițiale ale PA

(*spike*; repolarizare rapidă); contribuția ionilor de clor rămâne, încă, controversată, reținându-se doar existența unei conductanțe de clor (g_{Cl}) pH-senzitive.

Odată eliberată prin influx nervos unic, la scurt timp după depolarizarea membranei postsinaptice sarcolemale, ACh este înlăturată de la nivelul plăcii motorii, în parte prin difuziune, în parte prin distrugerea de către ACh esteraza localizată în palisadele joncțiunii neuro-musculare.

Această distrugere permite o repolarizare rapidă a plăcii motorii necesară unei noi depolarizări, astfel încât răspunsul contractil este fin gradat în funcție de diferite frecvențe de stimulare.

Acetilcolinomimeticele, de tipul carbamilcolinei, mimează efectele acetilcolinei la nivelul plăcii motorii, dar având efecte mult prelungite prin inactivarea lor lentă sau chiar nulă de către colin esteraze. În doze crescute, pot deveni blocante printr-o depolarizare excesivă, determinând conversia gradată a complexului transmițător-receptor din forma activă în cea inactivă, disociată ulterior într-un receptor liber (desensibilizat), lent reversibil la receptorul inițial, activ.

b) **Tulburări de transmitere sinaptică.** Deficitul sau excesul unor enzime (ACh esteraza) sau al unor receptori determină tulburări grave ale transmisiei neuro-musculare, de tipul „miasteniei" sau „miotoniei".

Transmisia neuro-musculară poate fi blocată fie prin inhibarea eliberării de ACh din terminațiile nervului motor (toxina botulinică), fie prin împiedicarea acțiunii ACh asupra plăcii motorii. Ultimul efect apare fie prin competiție la nivelul receptorilor plăcii terminale (tubocurarină, flexidil), fie printr-o depolarizare excesivă (decametoniu și succinil-colina).

Inhibitorii de ACh esterază (anticolinesterazele), de tipul ezerinei (fisostigmina), neostigminei (prostigmina), diizopropilfluorofosfatului (DFP), tetraetilpirofosfatului (TEPP) și edrofoniumului (tensilon), prin inactivarea ACh esterazei și acumularea în consecință a ACh la nivel sinaptic, se opun tipului de blocare prin competiție, jucând rolul de anticurarizante cu conservarea ACh. Tubocurarina pare să combată blocarea prin depolarizarea excesivă, ca și substanțele menționate mai sus în doze excesive. În acest sens, DFP devine periculos prin inactivarea ireversibilă a ACh esterazei pentru câteva săptămâni, față de cea temporară (câteva ore), realizată de fisostigmină sau neostigmină (folosite astfel în diagnosticarea și tratamentul miasteniei gravis).

Efectul benefic al blocantelor neuro-musculare anticolinesterazice este justificat prin acumularea unei cantități suficiente de ACh care să restaureze nivelul normal al transmisiei neuro-musculare, deficitar în miastenia gravis prin deprimarea funcției receptoare colinergice de prezența unor anticorpi anti-receptori postsinaptici.

În clinică, substanțele blocante ale transmisiei neuro-musculare sunt utilizate pentru a obține o relaxare musculară în timpul intervențiilor chirurgicale sau al unui experiment, sau pentru a diminua agitația în tratamentul psihozelor prin electroșoc.

c) **Particularități ale excitabilității neuro-musculare.** Masa musculară, formată dintr-un ansamblu de fibre musculare cu excitabilitate heterogenă, manifestă o gradare a efectului mecanic; fibra musculară izolată sau unitatea motorie declanșează un răspuns maximal odată ce pragul liminal a fost atins, conform legii „tot sau nimic" (Bowdich și Bayliss), valabilă de asemenea pentru fibra miocardică și cea nervoasă.

Generarea potențialului de acțiune în fibra musculară se însoțește de variații tranzitorii ale excitabilității neuro-musculare: inițial, o perioadă de inexcitabilitate absolută (perioada refractară absolută), urmată de o creștere și de o scădere a acesteia (perioada refractară relativă).

Perioada refractară face imposibilă o stare de excitație continuă a nervului și mușchiului (prin sumarea sau fuzionarea stimulilor), explicând noțiunea de *labilitate neuro-musculară*.

Valoarea acesteia este în jurul a 100 c/s pentru mușchi și 500 c/s pentru nervi, ținând seama de durata potențialelor de acțiune și a modificărilor de excitabilitate care le însoțesc.

Pentru a obține contracții unice (secuse), fuzionate parțial (tetanos imperfect) sau total (tetanos perfect), intervalul dintre stimuli nu poate fi mai mic decât perioada refractară absolută.

d) **Hipersensibilitatea de denervare neuro-musculară.** Distrugerea inervației musculare (prin secționare sau alte mijloace fizico-chimice) antrenează, pe lângă atrofia musculară, o excitabilitate anormală a mușchiului prin creșterea sensibilității la acetilcolină.

Hipersensibilitatea de denervare (limitată la nivelul structurilor deservite de neuronii distruși) se explică prin fenomenele de „eliberare" a centrilor subiacenți de acțiunea moderatoare a celor supraiacenți. Cauza hipersensibilității de denervare rămâne încă obscură, aceasta fiind asociată la mușchii scheletici cu

creşterea zonei sarcolemice sensibile la acetilcolină, care în mod normal este limitată la nivelul plăcii motorii.

Apariţia fibrilaţiei (contracţii neregulate ale fibrelor izolate) la muşchiul scheletic denervat are loc în intervalul de trei săptămâni după leziunea nervoasă, iar dispariţia acesteia şi a hipersensibilităţii de denervare se produce simultan cu regenerarea nervului.

Atrofia care însoţeşte hipersensibilitatea de denervare a muşchiului scheletic nu apare la nivelul muşchiului neted, a cărui inervaţie este exclusiv de natură vegetativă simpatico-parasimpatică.

Modificările de excitabilitate, de activitate electrică, de tonicitate şi contractilitate sunt particulare diferitelor afecţiuni neuro-musculare (pareze, paralizii, atrofii), având drept urmare afectarea posturii şi locomoţiei umane.

3.5.6. CONTRACTILITATEA

Având ca substrat morfologic aparatul contractil miofibrilar, contractilitatea se reflectă în capacitatea muşchiului de a dezvolta o tensiune mecanică la extremităţile sale. Se poate însoţi de scurtarea lungimii muşchiului şi de alte manifestări fizico-chimice (electrice, biochimice, acustice, termice) şi histo-morfologice asociate procesului contractil.

3.5.6.1. Bazele celulare ale contracţiei musculare

Declanşarea procesului contractil propriu-zis este precedată de o serie de fenomene: (1) generarea mesajului contractil prin acţiunea unor factori endogeni (neuro-umorali-metabolici) sau exogeni (diverşi stimuli somato-senzitivo-senzoriali) pe cale reflexă sau voluntară; (2) conducerea lui pe căile motorii la ansamblul unităţilor motorii; (3) traversarea barierei neuro-musculare prin fenomenele de transmisie colinergică; (4) depolarizarea sarcolemei musculare, cu generarea unui potenţial de acţiune propagat.

Ulterior, prin mecanismul de cuplare a excitaţiei cu contracţia se antrenează o serie de fenomene mecano-chimice ale ciclului contracţie-relaxare, care utilizează energia furnizată de sistemul energogen contractil în prezenţa ionilor de calciu.

Aceste fenomene sunt însoţite de modificări ultrastructurale ale proteinelor contractile miofibrilare, manifestări energetice, mecanice, termice şi acustice.

Faza postcontractilă de relaxare este însoţită de fenomene de refacere legate de: pomparea ionilor de Ca în reticulul sarcoplasmatic; eliminarea interacţiunilor proteinelor contractile; refacerea rezervelor energetice fosfat-macroergice; plătirea unei datorii de oxigen contractate în suprasolicitări epuizante.

Din multitudinea etapelor menţionate mai sus, cele legate de cuplul excitaţie-contracţie-relaxare, furnizarea energiei contractile şi manifestările care o însoţesc reţin în mod deosebit atenţia.

a) **Cuplul excitaţie-contracţie-relaxare (ECR).** Acest proces de cuplare electro-mecanică defineşte lanţul de fenomene care realizează legătura funcţională dintre sarcolema excitată prin mesajul contractil motor şi substratul contractil miofibrilar, şi care constă din: depolarizarea sarcolemei; generarea şi propagarea unui potenţial de acţiune de-a lungul sarcolemei şi al tubilor transverşi; eliberarea calciului din cisternele reticulului sarcoplasmatic (RS); difuziunea sarcoplasmatică a ionilor de calciu şi legarea lor la receptorii C-troponinici; anularea efectului inhibitor al troponinei I asupra interacţiunii acto-miozinice; interacţiunea acto-miozinică cu glisarea filamentelor subţiri printre cele groase; scurtarea sarcomerului, având drept rezultat declanşarea, întreţinerea şi întreruperea contracţiei exprimată prin ciclul „contracţie-relaxare".

Microscopia electronică arată că între capetele tubilor T şi cisternele terminale există un spaţiu foarte mic (5 mm).

Chandler şi Schneider (1976) au sugerat că atunci când potenţialul de acţiune ajunge la nivelul tubilor T se produce un transfer de sarcini, care determină modificări conformaţionale ale cisternelor terminale şi deschiderea canalelor ionice cu eliberarea masivă a ionilor de calciu din cisterne în sarcoplasmă (fenomen

demonstrat prin utilizarea aequorinei, care dă un efect luminiscent direct proporţional cu concentraţia Ca^{2+} (Best şi Taylor, 1991).

Creşterea concentraţiei ionilor de Ca de la 10^{-7} M din repaus la $2 \cdot 10^{-5}$ M antrenează punerea în joc a unor procese mecano-chimice care stau la baza activării aparatului contracţii şi a sistemului energogen: legarea Ca de troponina C, mobilizarea moleculei de tropomiozină la nivelul filamentelor subţiri, interacţiunea actinei cu miozina, hidroliza ATP şi contracţia propriu-zisă (fig. 3.25).

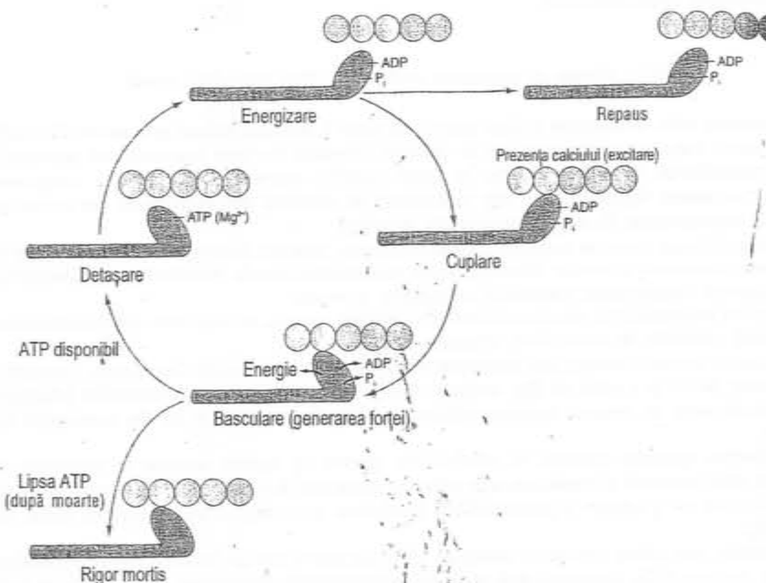


Fig. 3.25. Reprezentare schematică a mecanismului contractil glisant.

Lipsa complexului calciu-troponină C şi, deci, prezenţa poziţiei inhibitorii a tropomiozinei pe actină blochează interacţiunea actină-miozină, aspect caracteristic stării de relaxare. Prezenţa calciului drept cuplant al excitaţiei la contracţie este explicată prin intervenţia sa mediată de troponina C *via* tropomiozină în declanşarea interacţiunilor ciclice actină-miozină, care au făcut obiectul unor mult-controversate teorii ale contracţiei musculare (teoria vâsco-elastică, teoria corpului elastic, teoria filamentului continuu, teoria glisării filamentelor sau cea a punţilor transversale – model Huxley-Simmons).

În acord cu caracterul reversibil al evenimentelor ciclice menţionate în condiţii normale, relaxarea este posibilă în condiţii de repolarizare, prin captarea Ca^{2+} de către RS şi disocierea Ca^{2+} de pe situsurile de cuplare cu troponina C.

Odată ce concentraţia ionilor de Ca în afara reticulului sarcoplasmatic a scăzut sub 10^{-7} M/l, interacţiunea chimică dintre actină şi miozină încetează, prin interferarea punţilor transversale de către tropomiozină, favorizând astfel relaxarea muşchiului.

Dacă transportul activ de Ca este abolit, nu se mai produce relaxarea, rezultând o contracţie susţinută (*contractură*).

b) **Fenomene mecano-chimice ale ciclului contracţie-relaxare.** În starea de repaus, structurile miofibrilare se găsesc în stare de relaxare parţială, caracteristică stării de tonicitate a ţesutului muscular.

Concentrația joasă a Ca^{2+} în sarcoplasmă (10^{-8} M) nu permite interacțiunea dintre proteinele componente ale filamentelor subțiri (actină, troponină, tropomiozină) și filamentele groase (miozina), conform mecanismelor deja menționate.

La concentrații foarte mici de Ca^{2+}, componenta meromiozinei grele de la extremitatea punților transversale ale filamentelor groase prezintă o activitate ATPazică foarte redusă, dată fiind interferarea lor de către filamentele de tropomiozină cuplate cu cele de troponină T și I într-o conformație inhibitoare corespunzătoare sechestrării ionilor de calciu la nivelul benzii A de către RS longitudinal.

Creșterea concentrației ionilor de Ca^{2+} la 10^{-5} M, în urma eliberării din cisternele triadei, și legarea lui de troponina C permit creșterea interacțiunii acto-miozinice, prin anularea conformației inhibitoare a tropomiozinei și creșterea activității ATPazei miozinice. Aceasta determină hidroliza ATP la nivelul locului catalitic de pe subfragmentul S_1, al meromiozinei grele (HMM). Energia degajată este utilizată pentru activarea mecanismului glisant.

Complexul creat prin unirea calciului cu troponina C determină, pe de o parte, activarea actinei (polimerizarea de la forma globulară la cea fibrilară) și, pe de altă parte, anularea interferării de către tropomiozină a interacțiunii actină-miozină, prin deplasarea acesteia de pe filamentele de actină.

După teoria glisării filamentelor (Huxley), odată interacțiunea declanșată, are loc constituirea între actină și miozină a unor legături ciclice temporare prin atașarea articulațiilor mobile ale punților transversale de meromiozină grea la filamentele de actină, deplasarea miozinei pe actină urmată de detașarea și atașarea ulterioară pe situsuri învecinate (fig. 3.26).

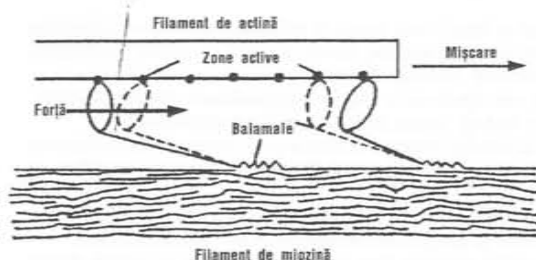


Fig. 3.26. Interacțiunea actină-miozină în timpul contracției musculare.

Rezultă o glisare a filamentelor de actină printre cele de miozină și scurtarea ansamblului de sarcomere.

După readucerea polarizării la starea normală, Ca^{2+} revine în reticulul sarcoplasmatic, iar Mg^{2+} pe factorul Marsh-Bendall, punțile se detașează, fără a se reatașa, și are loc relaxarea musculară.

Evoluția ciclului „contracție-relaxare" în faza de relaxare necesită prezența unor agenți plastifianți, printre care ATP este indispensabil pentru desfacerea complexului acto-miozinic și pentru depolimerizarea actinei. De asemenea, sistemul enzimatic cu rol de „pompă activă" de Ca^{2+} permite reactivarea factorului de relaxare Marsh-Bendall; 3,5'-cAMP exercită efectele relaxante la concentrații scăzute de calciu.

Diversitatea opiniilor existente în prezent confirmă complexitatea mecanismului contracției musculare. Afirmația făcută cu aproape 40 de ani în urmă de Engelhardt, conform căreia „au existat probabil tot atâtea teorii asupra contracției musculare câți cercetători s-au ocupat de acest subiect", își păstrează valabilitatea până în prezent.

3.5.6.2. **Sistemul energogen al contracției musculare**

Energia necesară contracției musculare este furnizată de glicogenoliză. Calea după care se efectuează degradarea glicogenului și glucozei variază după condițiile de oxigenare a mușchiului: calea anaerobă asigură generarea doar a 2 molecule de ATP, în timp ce condițiile aerobe cresc la 38 numărul de molecule de ATP ca principală sursă instantanee de energie pentru contracția musculară. Metabolismul glucozei pe calea șuntului pentozei este neglijabil în mușchiul scheletic.

Refacerea ATP implică fosforilarea ADP. Resinteza rapidă a ATP este asigurată de transferul grupărilor fosfat de la creatinin fosfat către ADP, reacție catalizată de creatin kinază. Creatin fosfatul este regenerat prin transferul de grupări fosfat de pe ATP către creatină.

În acest fel, un al doilea compus macroergic, creatin fosfatul, este generat în timpul refacerii musculare.

ATP și creatin fosfatul sunt forme de stocare de energie ce pot fi utilizate mult mai rapid decât dacă ATP ar proveni din procesele lente de fosforilare oxidativă.

Reacțiile care duc la transferul grupării fosfat de pe creatin fosfat pe ADP se realizează fără consum de oxigen (procese neoxidative).

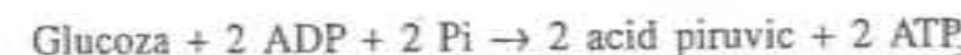
Din cauza cantității limitate de creatin fosfat din mușchi, acesta este epuizat după câteva secunde de contracție intensă.

Energia necesară pentru formarea de compuși macroergici (ATP și creatin fosfat) este asigurată de glicoliză și oxidarea acetil CoA în ciclul acizilor tricarboxilici asociat cu fosforilarea oxidativă în lanțul respirator (fig. 3.27).

Energia necesară mușchiului poate fi furnizată și de acizi grași și aminoacizi. Mușchiul în repaus nu necesită degradarea metabolică a glicogenului.

Glicoliza reprezintă degradarea glucozei până la stadiul de acid piruvic. Are loc în sarcoplasmă și enzimele implicate fac parte din fracțiunea proteică solubilă a mușchiului.

În cursul glicolizei, cunoscută ca ciclul Embden-Meyerhoff, se sintetizează două molecule de ATP pentru fiecare moleculă de glucoză degradată:


Glucoza + 2 ADP + 2 Pi → 2 acid piruvic + 2 ATP

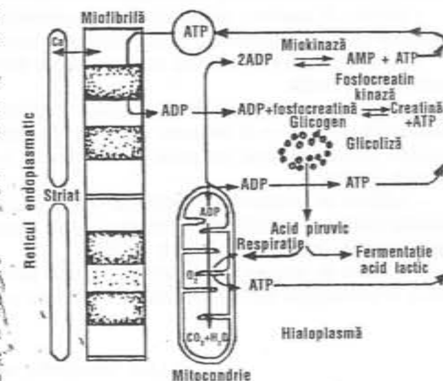


Fig. 3.27. Sistemul energogen al contracției musculare.

Ciclul acizilor tricarboxilici (Krebs). și fosforilarea oxidativă: ciclul Krebs se produce în mitocondrii și constă dintr-un ciclu de reacții chimice prin care acetil CoA este oxidată la CO_2 și H_2O cu refacerea CoA. Acidul piruvic este oxidat într-o serie de reacții ce implică mai multe enzime și patru cofactori ce formează complexul dehidrogenazei acidului piruvic.

Reacțiile din ciclul acizilor tricarboxilici sunt cuplate cu lanțul respirator, format dintr-o succesiune de transportori de protoni și electroni localizați, de asemenea, în mitocondrie. La acest nivel se realizează fosforilarea oxidativă a ADP la ATP.

Contracția musculară apare din punct de vedere energetic ca o succesiune de reacții producătoare de energie, de viteză variabilă și reversibile în timp. Această succesiune poate fi pusă în evidență urmărind variațiile pH-ului local în timpul contracției:

- faza alcalină, precontractilă, de semnificație necunoscută;
- faza de acidifiere, corespunzătoare scindării ATP;
- faza de alcalinizare, corespunzătoare eliberării funcției bazice a creatinei prin scindarea fosfagenului necesar refacerii ATP;
- faza de acidifiere, corespunzătoare creșterii producției de acid piruvic și acid lactic, cu eliberarea energiei necesare refacerii fosfagenului și parțial a glucozei.

Din punct de vedere termodinamic, energia furnizată mușchiului trebuie să fie egală cu cea pe care el o eliberează sub formă de lucru mecanic, legături fosfat macroergice și căldură. Randamentul mecanic al mușchiului, exprimat prin procentajul energiei chimice a nutrimentelor, utilizat pentru activitatea musculară, ajunge până la 20–25% în condiții optime, 75–80% din energie fiind eliberată sub formă de căldură.

3.5.6.3. **Manifestări termice**

Căldura eliberată de mușchi este reprezentată de mai multe componente asociate stării de repaus sau diferitelor faze ale ciclului contracție-relaxare:

– *căldura de repaus* reprezintă o manifestare exterioară a proceselor metabolice de repaus amintite mai sus;

– *căldura inițială* reprezintă energia calorică eliberată în timpul contracției și divizată, la rândul ei, în două componente: căldura de activare, corespunzătoare mușchiului în contracție, și căldura de scurtare, corespunzătoare unor modificări ale structurilor musculare:

• *căldura de activare* apare în 10–15 ms de la stimulare și este maximă la 20–30 ms. Ea reflectă: a) eliberarea ionilor de Ca^{2+} și interacțiunea cu proteinele contractile; b) scurtarea internă și efectele termoelastice la nivelul sistemului, care au loc în condiții „izometrice". Aceasta este suplimentată de o fază de producție „labilă" a căldurii (cu timp de înjumătățire de 1,5 s), corelată cu viteza mișcării, și o fază de producție „stabilă" (care continuă și pe durata unei contracții susținute, tetanice), reflectând ineficiența transferului energiei ATP la legăturile acto-miozinice;

• *căldura de scurtare:* prima constatare a apariției căldurii de scurtare a fost sesizată de Fenn: această etapă apare ca o fază secundară, proporțională cu lucrul mecanic extern executat. Se presupune că este o formă de lucru vâscos intern, efectuat în momentul glisării filamentelor pe o distanță considerabilă;

– *căldura de elongare:* dacă mușchiul a efectuat lucru mecanic contra gravitației (de exemplu, ridicarea unei greutăți) va fi necesară o cantitate suplimentară de energie pentru a asigura coborârea precisă a greutății. Cu alte cuvinte, mușchiul va continua să se contracte chiar în momentul alungirii lui de către încărcarea externă;

– *căldura de recuperare:* la sfârșitul contracției există o fază de recuperare, care reflectă ineficiența proceselor aerobe care utilizează glicogen și lipide pentru refacerea rezervelor inițiale de fosfagen (ATP și fosfocreatină) în interiorul mușchilor activi;

– *căldura de refacere (revenire):* corespunde proceselor metabolice care readuc mușchiul la starea de repaus și se prelungește încă aproximativ 30 de minute postcontracție, fiind egală în valoare cu căldura inițială.

3.5.6.4. Manifestări electrice musculare

Sunt rezultatul depolarizării sarcolemei fibrelor musculare de la nivelul unităților motorii, fenomen declanșat de mesajul colinergic codificat în frecvență.

Potențialele de acțiune generate reprezintă condiția primară a desfășurării activității contractile musculare în condițiile întregului organism, fie izometrică (de postură), fie izotonică (locomotorie).

Captate de la nivelul unității motorii prin electrozi coaxiali sau de la nivelul unor zone musculare mai întinse cu ajutorul electrozilor de suprafață, biopotențialele sunt înregistrate sub denumirea de electromiogramă (EMG), respectiv elementară sau globală.

3.5.7. ELASTICITATEA

Capacitatea mușchiului de a se alungi în anumite limite și a reveni la dimensiunea inițială după încetarea forței de întindere definește elasticitatea musculară.

În stare de repaus, mușchiul se află în mod normal sub o tensiune ușoară, determinată de proprietatea sa de tonicitate; secționarea tendoanelor determină o scurtare moderată.

Lungimea mușchiului relaxat suficient, cu o tensiune de repaus nulă, reprezintă „lungimea de repaus", apropiată de valoarea extensiei maximale posibile în condiții naturale. Capacitatea maximă de contracție a mușchiului este în mod specific legată de lungimea inițială.

Dacă forța aplicată depășește limitele elasticității perfecte, chiar și *in situ*, mușchiul poate păstra ulterior o anumită deformare. La o întindere de trei ori mai mare decât lungimea de echilibru, mușchiul scheletic se rupe.

Elasticitatea mușchiului joacă rol de amortizor în vederea evitării unor rupturi consecutive contracțiilor bruște. Pe de altă parte, permite fuzionarea secuselor elaborate din contracția tetanică a mușchiului, mărind randamentul mașinii musculare.

3.5.8. TONICITATEA

Ca una dintre proprietățile direct legate de funcția contractilă, tonicitatea musculară reprezintă acea stare de tensiune (semicontracție) caracteristică mușchilor situați în organismul intact.

3.5.8.1. Mecanisme tonigene

Hipotonia urmată de atonie (determinate de separarea mușchiului de inervația sa prin traumatisme sau secțiunea nervilor) sau stările de hipertonie/spasticitate din anumite leziuni nervoase atestă rolul principal pe care-l are sistemul nervos în producerea mecanismului tonigen.

Originea acestui mecanism se află în reflexul medular miotatic (de întindere).

Arcul reflex miotatic este compus din fusul neuro-muscular ca element receptor, aferențe senzitive de tip Ia și II, centri medulari (moto-neuroni alfa și gamma), căi eferente ale fibrelor musculare extrafusale și, respectiv, intrafusale.

Unele detalii structurale și funcționale, legate de fusul neuro-muscular și alte relee tonigene, sunt prezentate în cadrul mecanismelor posturii și locomoției.

Fusul neuro-muscular are rol în controlul nervos inconștient al contracției musculare, în cursul mișcării și al contracției statice susținute, cu participarea aferențelor Ia și a buclei gamma cu cele două tipuri de fibre (extra- și intrafusale).

Cele două tipuri de motoneuroni alfa (tonici și fazici) sunt supuși la influențe facilitatoare (provenite pe calea aferențelor fusale și supramedulare – căi vestibulo-spinale, sistem reticulat facilitator descendent) și inhibitoare locale (aferențe Ib de origine tendinoasă, circuitul Renshaw).

Influențelor inhibitoare locale li se adaugă cele venite de la etajele supramedulare: căi rubro-spinale, nucleu caudat, lob anterior al cerebelului, cortex frontal, sistem reticulat inhibitor descendent.

Fusurile neuro-musculare nu funcționează în condiții extreme, ci sunt supuse permanent unor tracțiuni ușoare. Prin emiterea continuă de salve de impulsuri cu frecvență variabilă spre motoneuronii medulari, se creează o așa-numită „presiune de depolarizare".

În momentul în care aceasta atinge un nivel critic sunt stimulați motoneuronii, antrenând contracția fibrelor musculare ale unității motorii; rezultă o tensiune slabă și permanentă ce caracterizează tonusul muscular.

În afara receptorilor fusali și tendinoși cu roluri tonigene bine stabilite, în prezent se discută despre existența unor tipuri speciale de receptori: cutanați, articulari, receptori profunzi ai membranelor interosoase, terminații nervoase intramusculare, receptori viscerali. Aceștia par să genereze o serie de modulări tonice prin mecanisme sinaptice medulare puțin cunoscute.

Reflexul miotatic se află sub influența **centrilor supramedulari** localizați în trunchiul cerebral, nucleii bazali, formațiunea reticulată, cortexul frontal și cerebel.

Date privind intervenția unor astfel de mecanisme tonigene au fost obținute pe preparate animale (decerebrate sau decerebelate), pe secțiuni ale axului cerebro-spinal sau în clinică, direct prin explorarea reflexelor tonice.

Orice experiență neurofiziologică modernă duce la concluzia că tonusul este rezultanta activității sincrone, de origine reflexă, a mai multor unități motorii. Nu se poate încă preciza dacă aceleași unități funcționează mereu, realizând anumite „grupări strategice" în cadrul mușchiului, sau dacă unitățile intră în joc pe rând.

Faptul că tonusul este un fenomen continuu este demonstrat de existența proprietăților vâsco-elastice ale țesutului muscular, care transformă influențele discontinue tonigene într-o tensiune permanentă strict dependentă de starea funcțională a mușchiului.

3.5.8.2. Implicații funcționale

Tonusul de fond, postură sau expresie joacă un rol primordial în activitatea musculară de efectuare a unor mișcări complexe, asigurând fixitatea articulațiilor și amortizarea elastică a mișcărilor.

Creşterea tonusului muscular şi transformarea lui într-un frison generator de căldură sugerează implicarea în termoreglare.

Stări emoţionale stresante (anxietate, excitaţie, frică) măresc tonusul muscular de fond prin creşterea descărcărilor nervoase tonice.

În timpul somnului, influxurile tonice devin foarte rare, sugerând implicarea acestuia în menţinerea „stării de veghe", al cărei mecanism este abordat la fiziologia encefalului.

3.6. MUŞCHIUL NETED

3.6.1. GENERALITĂŢI. CLASIFICARE

Muşchii netezi sunt formaţi din fibre mici de 2–5 µm diametru şi 50–20 µm lungime, uninucleate, cu o organizare a aparatului contractil foarte diferită de cea a muşchiului striat. Deşi muşchii netezi au particularităţi morfo-funcţionale ce diferă de la un organ la altul, ei pot fi în general clasificaţi în două categorii principale: muşchii netezi multiunitari şi muşchii netezi viscerali.

Aceştia formează sinciţii funcţionale, fibrele musculare fiind unite în fascicule sau pături în care membranele musculare intră în contact formând joncţiuni (*„gap junction"* sau *nexus*). Prin intermediul joncţiunilor se pot produce fluxuri ionice intercelulare. Fibrele nu au inervaţie motorie individuală, iar stimulii se propagă de la o fibră la alta cuprinzând porţiuni largi sau chiar întreg muşchiul care acţionează ca o unitate (muşchi unitari). Prezenţa joncţiunilor permite propagarea electrotonică a potenţialelor de acţiune. Astfel de muşchi se întâlnesc în tubul digestiv, canalele biliare, uretere, uter etc. Pot prezenta activitate automată.

Aceştia formează muşchii ciliari, irisul, muşchii piloerectori şi musculatura netedă a unor vase mari. Sarcolema acestor fibre este izolată, ca şi la muşchii striaţi, de un strat glicoproteic, iar inervaţia este asigurată, în majoritatea cazurilor, de fibre nervoase individuale. Activitatea lor este individuală şi controlată prin semnale nervoase. Nu prezintă contracţii spontane.

3.6.2. MODALITĂŢI DE EXCITARE A MUŞCHILOR NETEZI

Excitarea miocitelor netede se realizează prin două tipuri majore de mecanisme: *(1)* mecanisme bazate predominant pe depolarizarea membranei, ce includ potenţiale de acţiune şi depolarizări globale ale membranei (generate prin mecanisme nervoase sau de alt tip) şi *(2)* mecanisme hormonale bazate pe sistemele de mesageri secunzi, care implică depolarizarea membranară în măsură variabilă de la un caz la altul (fig. 3.28).

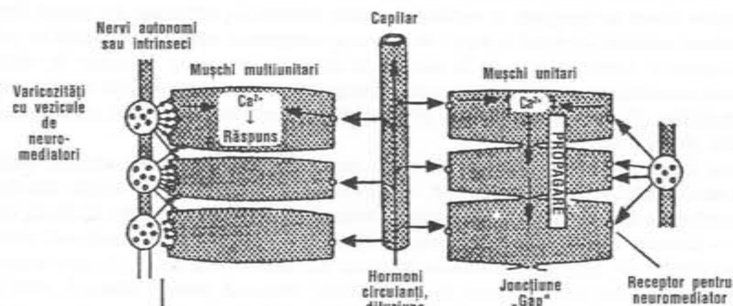


Fig. 3.28. Sistemele de control în muşchiul neted (adaptat după Best şi Taylor, 1992).

3.6.2.1. Mecanisme membranare depolarizante

În condiţii de repaus normal, potenţialul de membrană al fibrei musculare netede este de 50–60 mV (cu cca 30 mV mai redus decât cel al fibrelor striate scheletice).

Potenţialele de acţiune ce se produc doar în muşchii netezi de tip visceral pot fi de două tipuri:

– *potenţiale de acţiune tipice*, asemănătoare celor din fibra musculară scheletică, dar cu o durată mare, de 10–50 ms;

– *potenţiale de acţiune cu platou*, a căror etapă de depolarizare evoluează ca în cazul celor tipice dar care, în loc să prezinte o repolarizare rapidă, se repolarizează lent, astfel încât membrana rămâne depolarizată timp de câteva sute sau chiar mii de ms. Existenţa acestui platou explică durata mare a contracţiilor ce apar în unele tipuri de muşchi neted visceral (ureteral, uterin, vascular). Astfel de potenţiale se întâlnesc şi în muşchiul cardiac.

Durata mare a potenţialelor de acţiune din fibrele musculare netede se explică prin faptul că depolarizarea se realizează în mare măsură cu participarea fluxurilor de calciu. În sarcolema muşchiului neted, canalele de Ca^{2+} voltaj-dependente au o densitate mult mai mare în comparaţie cu muşchiul striat. Stimularea determină pe lângă influxul de Na^{+} şi un influx de Ca^{2+}. Canalele de Ca^{2+}, având o constantă de deschidere mult mai mare decât cele de Na^{+}, determină prelungirea potenţialului de acţiune.

În unele tipuri de muşchi netezi viscerali apare o activitate electrică membranară spontană, reprezentată de *unde lente de depolarizare*, capabile să genereze spontan potenţiale de acţiune. Aceste unde îşi au originea în aşa-zişi *„pacemaker*-i" – fibre şi grupuri de fibre caracterizate prin oscilaţii ale conductanţei ionice sau variaţii ale vitezei de pompare activă a Na^{+} spre exterior. Aceste depolarizări, deşi *per se* nu pot provoca contracţii, sunt capabile în momentul când depăşesc pragul de excitaţie (cca 35 mV) să declanşeze potenţiale de acţiune propagate (cu o viteză de 5–10 cm/s) şi contracţii ritmice.

O altă particularitate a excitabilităţii în cazul muşchilor netezi este aşa-zisa *stimulare prin întindere*. Numeroşi muşchi viscerali răspund la întindere prin generarea unor potenţiale de acţiune spontane ce determină contracţia. Această particularitate asigură rezistenţa pereţilor şi evacuarea organelor cavitare la distensii prin conţinut excesiv (vezi detalii la capitolele de motricitate digestivă, fiziologia circulaţiei etc.).

În cazul muşchilor netezi multiunitari, nu se produc decât rareori potenţiale de acţiune. Impulsul nervos determină descărcarea de mediatori (acetilcolină, adrenalină etc.) care depolarizează membrana muşchiului neted, declanşând contracţia fără apariţia unor potenţiale de acţiune. Potenţialele de acţiune individuale nu se pot produce deoarece fibrele musculare sunt prea mici. Inervaţia muşchiului neted se realizează prin fibre nervoase vegetative. În cazul muşchiului neted visceral, fibrele nervoase formează reţele la suprafaţa muşchiului fără a intra în contact direct cu fibrele musculare. În aceste *joncţiuni difuze*, mediatorul chimic este eliberat la distanţe relativ mari (nanometri sau chiar micrometri) şi difuzează apoi spre fibrele musculare. Eliberarea mediatorului se face la nivelul varicozităţilor ce se succedă de-a lungul traiectului nervos. În cazul muşchiului multiunitar, varicozităţile formează aşa-zisele *joncţiuni de contact*, în care apare un spaţiu sinaptic.

Mediatorii chimici cei mai răspândiţi în cazul muşchilor netezi sunt acetilcolina şi noradrenalina. Acţiunea acestor substanţe diferă în funcţie de tipul de receptori ce sunt activaţi la nivelul sarcolemei. Când receptorul este excitator, se produce o depolarizare lentă (potenţial joncţional excitator), care, dacă atinge pragul de excitaţie, poate genera un potenţial de acţiune. În cazul prezenţei receptorilor inhibitori, se produce o hiperpolarizare a membranei. Astfel se explică cum acelaşi mediator poate determina excitaţie şi contracţie în anumite teritorii şi inhibiţie cu relaxare în alte teritorii.

3.6.2.2. Mecanisme hormonale

Contracţia muşchiului neted poate fi declanşată sau inhibată în absenţa oricăror influenţe nervoase şi fără apariţia unor potenţiale de acţiune. În acest sens pot fi menţionate efectele unor factori locali (CO_2, O_2, acid lactic, K^{+}) şi ale unor hormoni circulanţi sau locali (noradrenalină, adrenalină, histamină, ocitocină, serotonină etc), care determină direct sau, mai ales, prin receptori excitatori sau inhibitori contracţii şi,

respectiv, relaxări, fără variaţii semnificative ale potenţialului de membrană. În cazul hormonilor, cuplarea cu receptorii specifici din sarcolemă duce la activarea unor mesageri secunzi, de exemplu: sistemul adenilat ciclază – cAMP), care determină eliberarea Ca^{2+} din depozite, deschiderea canalelor de Ca^{2+} şi contracţia (pentru detalii vezi, de exemplu, reglarea activităţii vasculare).

3.6.3. MECANISMUL CONTRACTIL ÎN MIOCITUL NETED

3.6.3.1. Introducere

Muşchiul neted nu prezintă aspectul striat, caracteristic muşchiului scheletic. În organism, muşchiul neted este localizat vascular sau non-vascular; în peretele viscerelor cavitare (gastro-intestinal, traheo-bronşic, uretero-vezical, tubar-uterin) sau în structurile globului ocular (iris, muşchi ciliar). Funcţia contractilă a miocitelor netede din structuri de tip parietal este de a controla tensiunea mecanică parietală şi volumul cavitar, cu implicaţii fiziologice diverse legate de localizările menţionate, cum ar fi reglarea presiunii arteriale şi a debitului sanguin local, amestecarea şi propulsia conţinutului digestiv, ce sunt descrise la capitolele respective. Activitatea contractilă a muşchiului neted nu este sub control voluntar, ci este controlată de sistemul nervos vegetativ, precum şi de hormoni, agenţi autocrini/paracrini şi alte semnale chimice locale. Contractilitatea muşchiului neted trebuie neapărat privită ţinând seama de sinciţialitate, care însă este mult mai complexă decât în miocard, implicând şi endoteliul. Calciul şi moleculele mici (inozitol trifosfat, nucleotide ciclice) pot trece prin joncţiunile comunicante *(gap)*; cuplarea homocelulară permite amplificarea şi prelungirea semnalului de calciu, iar cea heterocelulară (cu celulele endoteliale) poate avea efecte modulatoare deosebit de complexe.

3.6.3.2. Fluxurile de calciu în miocitul neted

În celulele musculare netede, cuplarea dintre excitaţie şi contracţie este asigurată de creşteri ale concentraţiei citosolice de calciu (fig. 3.29). La fel ca în alte tipuri celulare, această concentraţie este în domeniul submicromolar în repaus, fiind menţinută prin permeabilitatea extrem de redusă a plasmalemei pentru calciu, combinată cu activitatea mecanismelor de extruzie a calciului, respectiv pompa de calciu plasmalemală şi reticulară şi antiportul sodiu/calciu. Toate sectoarele citosolice şi veziculare conţin diverse proteine ce leagă calciul, care pot avea importanţă deosebită în simpla tamponare sau chiar modularea semnalelor de calciu; unele sunt specializate pentru transmiterea semnalului, ca în cazul calmodulinei.

Calciul citosolic este crescut la nivele activatoare atât prin intrarea calciului din afară, cât şi prin eliberarea sa din reticulul endoplasmatic. Contracţia muşchiului neted poate fi tranzitorie (fazică) sau susţinută (tonică). Aceasta din urmă (menţinerea forţei) necesită intrare de calciu; în absenţa calciului extracelular componenta tonică a răspunsului contractil diminuează până la dispariţie.

Căile de intrare a calciului sunt canale ionice cu o mai mare sau mai mică selectivitate. Canalele de calciu pot fi clasificate după principalul mecanism de control al kineticii deschiderii, în voltaj-operate şi receptor-operate. Dintre numeroasele tipuri de canale voltaj-operate descrise, două sunt prezente în miocitele netede. Acestea sunt de tip T, fără rol funcţional bine stabilit, şi de tip L, esenţiale pentru intrarea calciului activator în orice circumstanţe ce presupun depolarizare (fenomen care creşte probabilitatea lor de deschidere) şi modulate prin numeroase alte mecanisme. Canalele de tip L se deschid şi ca răspuns la întinderea celulei musculare netede, ce se însoţeşte de o depolarizare a membranei determinată de activarea unor canale cationice neselective sensibile la întindere. Efectele multor agenţi contractanţi şi relaxanţi sunt însoţite şi, în diverse măsuri, mediate de modificări de potenţial membranar; depolarizare sau hiperpolarizare globală. Potenţialul de acţiune nu este în general necesar pentru contracţia muşchiului neted, dar sunt tipuri de miocite netede care utilizează şi acest fenomen membranar ca mecanism de [illegible]are a [illegible]ului de calciu în vederea răspunsului contractil.

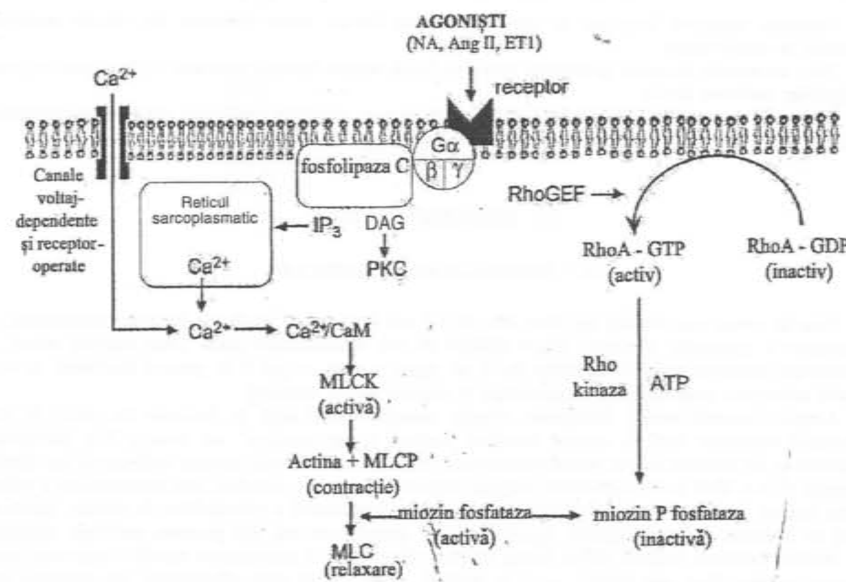


Fig. 3.29. Cuplarea excitaţie-contracţie în muşchiul neted. NA, noradrenalina. Ang II, angiotensina II. ET1, endotelina 1. IP3, inozitol trifosfat. DAG, diacilglicerol. PKC, protein kinaza C. RhoGEF, factori de schimb nucleotidic pentru proteinele Rho. CaM, calmodulina. MLC, lanţul uşor al miozinei. MLCP, MLC fosforilat. MLCK, kinaza lanţului uşor al miozinei.

Unii agenţi endogeni contractanţi activează canale de calciu operate de receptori membranari. Acestea pot fi cuplate cu receptorii direct, prin proteine G sau prin mesageri secunzi şi fosforilări proteice. Datele acumulate până în prezent arată că în miocitul neted, în afară de canalele de tip L, există doar două modalităţi de intrare a calciului influenţate de activarea receptorilor membranari: canalele cationice neselective cuplate direct cu receptorii şi canalele de calciu activate de eliberarea din reticul. Deci, o altă cale pentru influxul calciului, ce poate fi legată de activarea receptorilor membranari cuplaţi cu proteine G, este influxul capacitiv. Acesta se produce în condiţii de scădere a rezervelor reticulare de calciu şi este mediat de canale membranare speciale, numite canale operate de rezerve, activate sub acţiunea unui factor de influx al calciului eliberat din reticul sau prin simplă cuplare conformaţională cu receptorii pentru inozitol trifosfat (IP_3) în stare activată.

Eliberarea de calciu din reticulul endoplasmatic este dependentă de calciul citosolic (eliberare de calciu indusă de calciu), ca în muşchiul striat, dar predominant prin alt tip de canale reticulare, cu o importantă participare a IP_3. Mulţi agenţi contractanţi determină activarea fosfolipazei C (PLC), mediată pe calea receptor – proteină G. PLC hidrolizează fosfatidinozitol bifosfatul (PIP_2) plasmalemal, rezultând IP_3 şi diacilglicerol (DAG). IP_3 determină eliberarea de calciu din reticul (vezi fig. 3.29), prin acţiune asupra receptorilor pentru IP_3, care sunt şi canale de calciu. DAG activează protein kinaza C (PKC), calciu-fosfolipid-dependentă. În cele mai multe cazuri, PKC are efecte de favorizare a contracţiei, prin fosforilarea canalelor de tip L sau a unor proteine care reglează ciclarea punţilor acto-miozinice.

3.6.3.3. **Cuplarea excitație-contracție și mecanismul molecular al contracției**

Interacțiunea actină-miozină este activată de creșterea calciului citosolic printr-un mecanism dependent de filamentele groase. Miozina din mușchiul neted are afinitate mică pentru actină în repaus, deci nu este necesară inhibiția interacțiunii lor, contrar prezenței și acțiunii inhibitorii a complexului troponină-tropomiozină în mușchiul striat. Mai mult, miozina trebuie activată pentru a interacționa cu actina; lanțurile ușoare reglatoare sunt fosforilate de o kinază specifică *(myosin light chain kinase; MLCK)*, care este activată de complexul calciu-calmodulină (vezi fig. 3.29). Interacțiunea actină-miozină constă în ciclarea punților transversale, ce duce la alunecarea reciprocă a filamentelor, ca în mușchiul striat, dar cu multiple diferențe. Filamentele de actină și miozină nu au dispunere sarcomerică. În locul membranei Z, filamentele de actină se leagă de structuri speciale numite corpi denși. Contracția este sustinuță atâta timp cât prezența stimulului menține intrarea calciului, dar aceasta este însoțită de valori scăzute (apropiate de cele bazale, dar mai mici decât cele necesare pentru dezvoltarea forței) pentru: calciul citosolic, activitatea MLCK și fosforilarea MLC, ciclarea punților transversale. Contracția este susținută în asemenea circumstanțe prin punțile stabile actină-miozină, ce rezultă din caracteristicile kinetice ale ciclului de reacție (detașarea lentă a punților în care lanțul ușor este defosforilat). În unele miocite netede, fosforilarea lanțului ușor al miozinei este menținută la un anumit nivel chiar în absența unor stimuli externi, rezultând un tonus muscular bazal intrinsec.

3.6.3.4. **Mecanismele relaxării miocitelor netede**

În contrast cu mușchiul striat, unde relaxarea este doar rezultatul repolarizării, în mușchiul neted aceasta se produce și ca proces activ. Relaxarea determinată de simpla încetare (diminuare) a acțiunii stimulului contractil este rezultatul scăderii calciului citosolic spre valorile de repaus, în condițiile stopării (reducerii) afluxului și activității crescute a mecanismelor de extruzie menționate (acestea fiind dependente de concentrația calciului pe fața citosolică a membranelor). Îndepărtarea Ca^{2+} din citosol și stimularea fosfatazei miozinice inițiază și favorizează procesul de relaxare a mușchiului neted.

Agenții relaxanți utilizează multiple mecanisme pentru scăderea calciului citosolic, prin inhibarea mecanismelor de influx/eliberare sau prin activarea suplimentară a mecanismelor de extruzie. În aceste direcții, sunt folosite mai ales două căi: activarea canalelor de potasiu și creșterea concentrației de nucleotide ciclice. Efluxul de potasiu determină hiperpolarizare, cu inhibarea Ca_L. Nucleotidele ciclice activează kinazele corespunzătoare, cu multiple efecte ce favorizează relaxarea PKA, activează pompa de calciu plasmalemală și reduc intrarea de calciu și sensibilitatea la calciu la nivelul miofilamentelor. Aici acționează și PKG, care stimulează MLCP și contracarează inhibiția GTP-dependentă a acesteia, mediind acțiunea cGMP, dar și a cAMP. PKG pare să determine relaxare mai ales prin activarea pompei de calciu reticulare, dar numeroase alte mecanisme au fost implicate: inhibarea canalelor de tip L direct si prin hiperpolarizare data de activarea canalelor de potasiu dependente de calciu, inhibarea ROC, stimularea antiportului Na/Ca, activarea pompei de sodiu (Na^+,K^+-ATPaza), inhibarea formării și acțiunii IP_3.

3.6.3.5. **Sensibilitatea interacțiunii actină-miozină față de calciul citosolic**

Opus față de mușchiul scheletic și mai mult decât în miocard, agenții contractanți și relaxanți utilizează și mecanisme sensibilizante, respectiv desensibilizante ale aparatului contractil față de calciu. Deși există numeroase mecanisme ce modifică sensibilitatea aparatului contractil față de calciu, factorul principal de care depinde statusul contractil al miocitelor netede rămâne concentrația calciului în imediata vecinătate a miofilamentelor. Sensibilizarea la calciu a proteinelor contractile este semnalizată mai ales pe calea RhoA/Rho-kinaza (vezi fig. 3.29), prin inhibarea defosforilării lanțului ușor de către fosfataza lanțului ușor al miozinei (MLCP). În afară de activarea calciu-calmodulin-dependentă a MLCK, fosforilarea MLC este reglată de această MLCP.

Când este fosforilată subunitatea MLCP de legare a miozinei, se inhibă activitatea enzimatică a MLCP, permițând lanțului ușor al miozinei să rămână fosforilat, fapt ce favorizează contracția, având și

efect calciu-sensibilizant. MLCP, controlată de PKC, exercită un efect moderator al contracției și accelerează relaxarea.

RhoA este o proteină G citosolică monomerică, ce activează Rho-kinaza, o serin-treonin kinază care fosforilează subunitatea de legare a MLCP, inhibând activitatea acesteia. RhoA poate fi activată în urma acțiunii unor semnale extracelulare pe receptori membranari, cu intervenția factorilor de schimb GTP/GDP, care facilitează activarea RhoA și, astfel, reglează durata și intensitatea semnalizării prin proteina G cuplată cu receptorul. Activarea RhoA poate duce la inhibarea MLCP și, în mod separat, de Rho-kinază. În plus, activitatea MLCP este stimulată de telokină (o proteină de 16 kDa) și este inhibată de PKC. Există numeroase alte mecanisme de influențare a sensibilității interacțiunii actinei față de nivelul calciului citosolic în miocitul neted. De exemplu, calciu-calmodulin kinaza II (CaMKII) favorizează relaxarea mușchiului neted prin efect calciu-desensibilizant la nivelul MLCK. În afară de mecanismul contractil principal (miozin-dependent) descris mai sus, în contracția mușchiului neted intervin la nivelul miofilamentelor numeroase alte căi biochimice accesorii și/sau reglatoare, din care unele sunt actin-dependente, cu implicarea unor proteine specializate ce leagă actina, cum sunt caldesmonul și calponina.

4. SISTEME DE REGLARE ŞI CONTROL LA NIVEL CELULAR

Cele aproximativ 100 trilioane de celule ale corpului uman, cu structură şi funcţii înalt diferenţiate, sunt supuse unui permanent reglaj şi control cibernetic, începând cu sistemul de reglare şi control genetic de la nivel intracelular şi sfârşind cu autoreglarea marilor funcţii ale organismului. Corpul uman dispune de câteva mii de asemenea sisteme de reglare şi control, asigurând structura funcţională normală a diverselor ţesuturi şi organe, constanţa mediului intern şi adaptarea funcţiilor somato-vegetative în condiţiile variabile impuse de mediul extern. Conceptul constanţei mediului intern, elaborat de Cl. Bernard (1852) şi confirmat de progresele ulterioare ale fiziologiei, a fost dezvoltat de Cannon sub denumirea de homeostazie (1939).

Prin homeostazie se înţelege starea de echilibru dinamic a constituenţilor mediului lichidian intern, indispensabilă supravieţuirii şi funcţionării normale a celulelor corpului uman. Prezenţa mediului intern în afara celulelor, dar în interiorul organismului, asigură, prin intermediul plasmei sanguine şi a lichidului interstiţial, schimburile dintre mediul extern şi celule.

Principalele aparate şi sisteme, întregindu-şi funcţiile, asigură schimburile normale dintre factorii variabili ai mediului extern şi intern constant.

Sistemul digestiv, de exemplu, degradează şi transformă nutrimentele necesare întregului organism din mediul extern în plasmă, aparatul respirator deplasează şi fixează O_2 din aerul atmosferic pe hematiile plasmatice, iar sistemul circulator distribuie nutrimentele şi O_2 în întregul organism prin intermediul vaselor şi al plasmei interstiţiale. La rândul lor, produşii toxici rezultaţi din reacţiile celulare degradative sunt preluaţi şi transportaţi de plasmă la organele specializate în eliminarea acestora din mediul intern în cel extern. În timp ce plămânii îndepărtează CO_2 din sânge, rinichii elimină substanţele toxice sau inutile pe cale urinară. Astfel, celulele preiau nutrimentele necesare în scop energetic, plastic sau funcţional şi elimină substanţele toxice sau nefolositoare, utilizând plasma sanguină şi lichidul interstiţial ca punţi comune de comunicare cu celulele beneficiare. Celulele corpului uman putând trăi şi funcţiona numai în prezenţa lichidului extracelular, stabilitatea mediului intern (compoziţia chimică, starea fizică, constantele fizico-chimice etc.) este esenţială pentru supravieţuirea fiecărei celule, aşa cum fiecare celulă, prin activitatea ei specializată, contribuie la menţinerea mediului intern indispensabil tuturor celulelor.

Astfel, celulele, ca principală componentă a sistemului corporal organizat, beneficiază şi totodată contribuie la realizarea şi menţinerea echilibrelor homeostazice asigurate de întreaga masă celulară. Interdependenţa existentă între celule, sistemele organice corporale şi homeostazice este ilustrată în fig. 4.1.

Printre factorii mediului intern care trebuie menţinuţi în limite constante figurează concentraţia moleculară a nutrimentelor, O_2 şi CO_2, valoarea pH-ului, concentraţia apei, sărurilor şi a diverşilor lor electroliţi, precum şi a produşilor finali de degradare, temperatura, volumul şi presiunea sanguină.

Un număr de cel puţin 11 sisteme corporale contribuie la realizarea şi menţinerea echilibrelor homeostazice. În timp ce aparatul cardio-vascular este sistem de transport, aparatul digestiv preia şi degradează alimentele în molecule mici ce pot fi absorbite şi distribuite pe cale sanguină întregului organism. La rândul său, aparatul respirator deplasează O_2 atmosferic la nivelul teritoriului de schimb gazos alveolo-pulmonar şi elimină CO_2 în mediul extern. Sistemul urinar îndepărtează excesul de apă şi produşi toxici din plasmă, în timp ce glandele endocrine contribuie la reglarea hormonală a mediului intern.

Sistemul nervos fiind principalul sistem de autoreglare şi control, participă la detectarea, iniţierea şi declanşarea reacţiilor de apărare, corectare sau adaptare la variaţiile mediului înconjurător. Aparatul tegumentar serveşte ca barieră protectoare antimicrobiană şi termoreglatoare, iar sistemul imun intervine

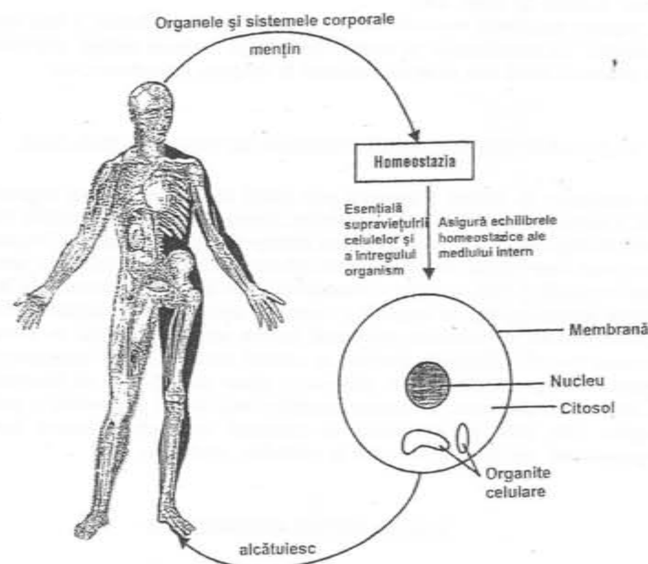


Fig. 4.1. Relaţiile interdependente dintre celulele, organele şi sistemele corporale şi homeostazie.

contra agresiunilor celulare de origine microbiană, virală sau alergică. Între aceste aparate şi sisteme există o complexă interdependenţă şi cooperare care asigură reacţii compensatoare adecvate şi comportamentul organismului ca un tot unitar.

4.1. TIPURI DE REGLARE ŞI CONTROL

Sistemele de autoreglare şi control necesare întreţinerii echilibrelor homeostazice sunt de două feluri: sisteme de control intrinsec şi sisteme locale extrinseci.

În cazul controlului local intrinsec, răspunsul este limitat la organul în care apare. Ca exemplu poate fi dat cazul muşchiului striat în stare de activitate. Creşterea consumului de O_2 generator de energie contractilă şi CO_2 este urmată de dilatarea vaselor musculare însoţită de creşterea fluxului sanguin local şi a aportului de O_2. Astfel, controlul intrinsec realizat de cuplul O_2–CO_2 contribuie la menţinerea nivelului optim al gazelor sanguine în mediul lichidian intern.

Sistemele de control extrinsec, reprezentate de componentele nervoase şi endocrine locale, permit reglarea coordonată a mai multor ţesuturi sau organe în vederea realizării unui scop comun (de exemplu, efectele nervoase simultane pe cord şi vase).

Cei mai mulţi factori ai mediului intern sunt menţinuţi în limite constante prin controale extrinseci produse în afara organului afectat, cu participarea mai multor teritorii efectoare. Tipic este cazul acţiunii simultane a sistemului nervos asupra cordului şi vaselor pentru a restabili presiunea arterială când aceasta scade sub valoarea normală.

Mecanismele homeostazice de autoreglare şi menţinere în anumite limite a compoziţiei mediului intern pot fi de natură fizico-chimică, enzimatică, hormonală sau nervoasă. Ca exemple pot fi date: echilibrul acido-bazic, realizat prin mecanisme fizico-chimice, raportul echilibrat între factorii enzimatici coagulanţi şi fibrinolitici, care asigură incoagulabilitatea sângelui circulant, sau reglarea neurohormonală a concentraţiei glucozei, aminoacizilor, lipidelor şi ionilor în spaţiile intra- şi extracelulare. Celulele trăiesc, cresc şi-şi îndeplinesc funcţiile specifice numai în prezenţa unor cantităţi adecvate ale acestora şi, la rândul lor, participă la menţinerea echilibrelor homeostazice. Unele sisteme de control operează la nivelul unuia sau mai multor organe efectoare pentru a asigura o anumită funcţie, în timp ce altele acţionează asupra întregului organism, controlând şi reglând relaţiile dintre organe. Rinichii, de exemplu, reglează concentraţia ionilor de hidrogen, sodiu, potasiu, fosfat, bicarbonat şi a altor constituenţi ai lichidelor extracelulare. Sistemul respirator, din contră, operând în asociere cu sistemul nervos şi aparatul circulator, asigură schimburile gazoase dintre organism şi mediul înconjurător.

Homeostazia oxigenului este asigurată de concentraţia acestuia în sânge, dependentă, la rândul său, atât de conţinutul de eritropoietină, formatoare de hemoglobină ca sistem transportor de oxigen la ţesuturi, cât şi de concentraţia în bioxid de carbon, ca stimulent al centrilor respiratori. În cazul aparatului circulator, autoreglarea este sub controlul predominant al zonelor reflexogene de la nivelul bifurcaţiei carotidelor şi arcului aortic, bogate în baroreceptori sensibili la distensie şi variaţie de presiune. Excitantul fiziologic este presiunea cu care sângele circulă la nivelul zonelor respective, influenţând prin intermediul nervilor depresori tonusul centrilor vasomotori (fig. 4.2).

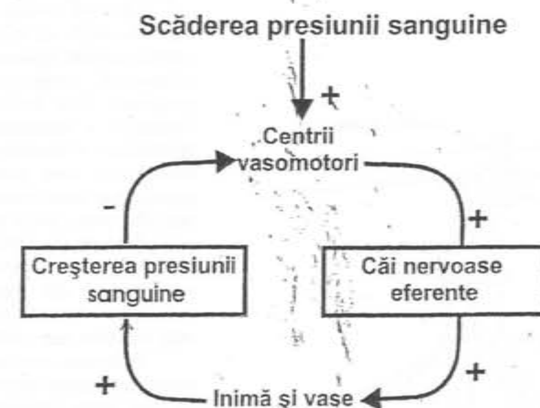


Fig. 4.2. Reglarea reflexă a presiunii sanguine.

Fenomene neuroreflexe inverse se produc în cazul creşterii presiunii sanguine peste valorile normale.

4.1.1. CONTROLUL GENETIC ŞI BIOCHIMIC CELULAR

La nivelul celular există două principale modalităţi de reglare şi control. Una dintre acestea este *reglarea genetică*, prin care activitatea genelor este controlată de propria lor activitate. Controlul funcţiei genetice se realizează fie prin represia sau activarea unor gene structurale de către proteina represoare sau activatoare sintetizată la nivelul operonului în vederea diferenţierii celulare, fie prin reglarea sintezei de diferite substanţe chimice intracelulare, în funcţie de necesităţile plastice sau funcţionale ale celulei respective. Detaliile acestor două modalităţi de reglare şi control genetic constituie obiectul cercetărilor de

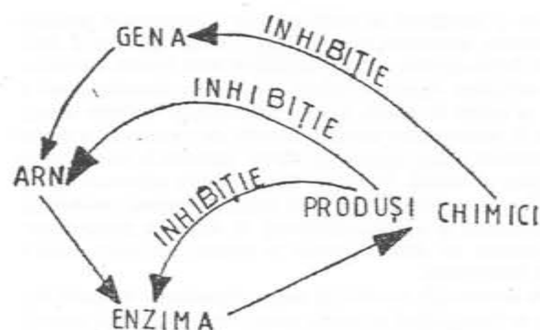


Fig. 4.3. Inhibarea activităţii enzimatice de către produşii chimici de reacţie.

mare actualitate din domeniul geneticii moleculare. Ca exemplu, poate fi dată activarea enzimelor implicate în sinteza purinelor şi pirimidinelor din structura acizilor nucleici. Bazele purinice şi pirimidinice fiind necesare în cantităţi aproximativ egale la formarea de ADN şi ARN, excesul de purine inhibă enzimele care participă la biosinteza de noi purine şi activează sinteza de pirimidine. Efecte inverse au loc în prezenţa pirimidinelor în exces. În felul acesta, se realizează o stimulare reciprocă şi continuă între cele două substanţe indispensabile biosintezei de acizi nucleici.

La rândul său, inhibarea enzimatică se produce sub influenţa excesului de substanţe formate cu ajutorul enzimelor respective. Aproape totdeauna produsul sintetizat acţionează în sens inhibitor asupra primei enzime participante la procesul de biosinteză (fig. 4.3).

La nivel celular, semnalele stabile emise de ADN, ca sistem de comandă şi control, asigură reglarea optimă a mărimii comandate, respectiv a sintezei de proteine. Sub influenţa radiaţiilor ionizante, a substanţelor cancerigene, virusurilor, iritantelor etc. pot apărea mutaţii ale unor gene celulare, care, pierzându-şi capacitatea de reglare şi control cibernetic, devin gene oncogene.

Cea de-a doua modalitate de autoreglare şi control celular este reprezentată de *reglarea activităţii enzimatice*. Aceasta se poate realiza în sens activator sau inhibitor (fig. 4.4).

Activarea enzimatică se exercită asupra enzimelor inactive sau inactivate de către unele substanţe inhibitoare. Ca exemplu poate fi dată acţiunea stimulantă a cAMP asupra sistemului enzimatic glicogenolitic, în vederea eliberării glucozei şi formării de ATP. Când ATP scade în celulă, conţinutul în cAMP creşte, determinând activarea fosforilazei şi depolimerizarea glicogenului, urmată de eliberarea şi degradarea glucozei însoţită de refacerea ATP. Acţionând asupra receptorilor specifici, canalelor ionice sau proteinei G membranare, molecula semnal activează sau inhibă cuplul adenilat ciclază-cAMP guanilat ciclază-cGMP, deteminând amplificarea

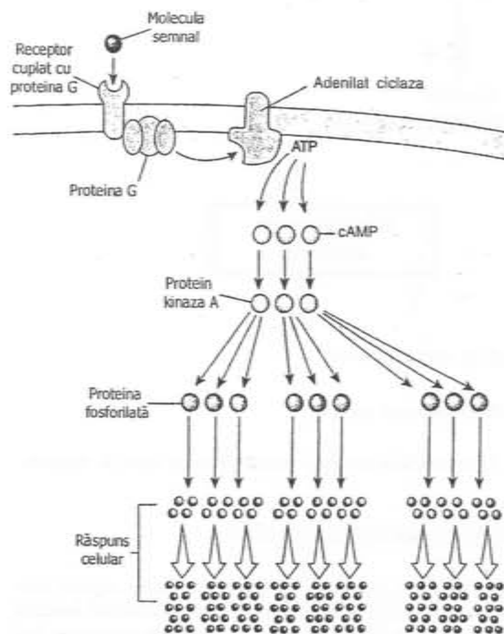


Fig. 4.4. Sistemul adenilat ciclază-cAMP cuplat cu proteinele G.

sau inhibarea răspunsului celular. Consecinţele metabolice ale cuplării sistemului adenilat ciclază-cAMP cu ale proteinei G sunt ilustrate în figura 4.4.

În general, reglarea enzimatică monitorizează compoziţia chimică a celulei şi face corecţiile necesare în funcţie de necesităţi. La mecanismele de control intracelular se poate adăuga activarea sau inhibarea acestora de către hormonii locali sau generali, implicaţi în creştere, reproducere etc.

4.1.2. CARACTERISTICILE SISTEMELOR DE CONTROL BIOLOGIC

Majoritatea sistemelor de control acţionează prin reacţii corectoare de sens negativ sau pozitiv în vederea restabilirii şi menţinerii echilibrelor homeostazice. Asemenea reacţii sunt posibile întrucât sistemele de reglare şi control biologic sunt constituite, ca şi cele tehnice cu reglaj automat, din elemente componente conectate în interacţiune, care asigură controlul intrării informaţiilor specifice (chimice, mecanice, electrice etc.) de către ieşirea variabilă şi care, ca efect al controlului, tinde să devină constantă. În limbaj cibernetic, acestea sunt denumite sisteme buclate de comandă şi control în circuit închis cu acţiune inversă (*feed-back*), pozitivă sau negativă, formate din mărimea comandată (sistem controlat), centrul de comandă (sistem de control) şi conexiunea inversă (aferentaţie inversă) ce asigură retroacţiunea şi corectarea răspunsului. În condiţiile organismului întreg, orice deviere în plus sau în minus pune în stare de funcţiune unul sau mai multe sisteme de autoreglare şi control, în vederea restabilirii echilibrului şi revenirii la normal prin reacţii de *feed-back* negativ. Prin astfel de mecanisme se realizează autoreglarea tuturor funcţiilor somato-vegetative ale organismului, aşa cum se va vedea în capitolele următoare.

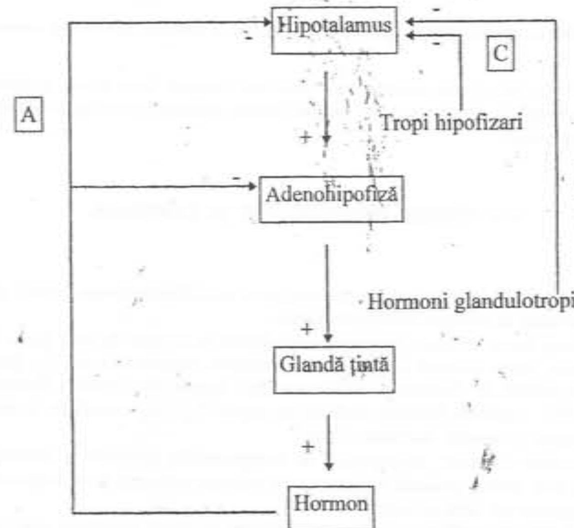


Fig. 4.5. Cele trei nivele ale reglării adenohipofizare prin mecanisme de *feed-back* negativ. A, buclă lungă. B, buclă scurtă. C, buclă ultrascurtă.

Mecanismele de control homeostazic ale organismului operează în majoritatea cazurilor pe principiul de *feed-back* negativ. Acestea apar când o anume variaţie determină un răspuns care se opune schimbării, determinând o reacţie inversă, în vederea îndepărtării dezechilibrului creat. Clasic este controlul prin *feed-back* negativ al presiunii sanguine (vezi fig. 4.2) sau al reglării secreţiei adenohipofizare. În cazul secreţiei hipofizare, autoreglarea se produce la 3 nivele, prin mecanisme de *feed-back* negativ lung, scurt şi ultrascurt (fig. 4.5).

Prin mecanisme cibernetice similare de *feed-back* negativ se realizează autoreglarea principalelor funcţii somato-vegetative şi neuroendocrine.

Când reacţiile inverse duc la agravarea dezechilibrului creat de factorul perturbator, suntem în prezenţa reacţiilor de *feed-back* pozitiv.

Feed-back-ul pozitiv, deşi apare mai puţin frecvent, randamentul său fiind în creştere face ca variabila controlată să se dezvolte în aceeaşi direcţie. În loc să determine un răspuns care să contracareze devierea iniţială, *feed-back*-ul pozitiv potenţează răspunsul activat.

La nivel celular, reacţiile de *feed-back* pozitiv contribuie la creşterea pragului de excitaţie a membranei celulare. Odată cu atingerea pragului de excitaţie şi producerea fenomenului de depolarizare membranară are loc deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente de Na^+, care cresc exploziv permeabilitatea şi influxul sodiului în celulă, urmat de eflux potasic, intensificând în continuare depolarizarea generatoare de răspuns celular activat (fig. 4.6).

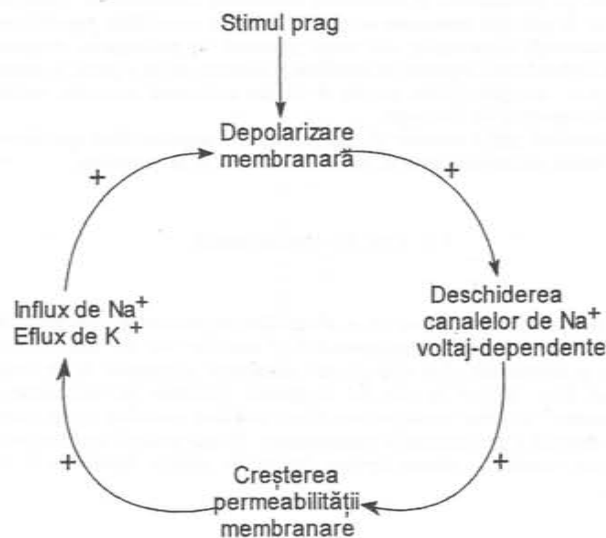


Fig. 4.6. Reacţie de *feed-back* pozitiv produsă de atingerea pragului de excitaţie a membranei celulare.

Fenomenele potenţatoare ale răspunsului iniţial duc adeseori la agravarea dezechilibrelor create de factorul perturbator, favorizând instalarea unui cerc vicios producător de stări patologice. Există însă şi efecte benefice din punct de vedere fiziologic, realizate prin *feed-back* pozitiv. În timpul naşterii, de exemplu, oxitocina, determinând contracţii ritmice uterine, realizează distensia progresivă a cervixului, declanşatoare în continuarea a eliberării acesteia, indispensabilă contracţiilor de intensitate crescândă din timpul travaliului. *Feed-back*-ul pozitiv respectiv încetează odată cu expulzia fătului (fig. 4.7).

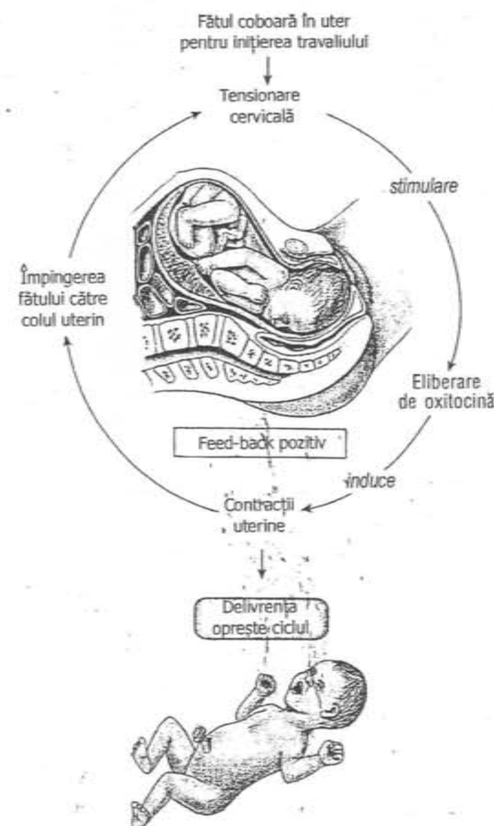


Fig. 4.7. Buclă de *feed-back* pozitiv din timpul travaliului şi expulziei fătului.

În afara acestor două modalităţi de autoreglare a diverselor variabile reglate, există şi un al treilea mecanism de *feed-back*, mai puţin utilizat de organismul uman. Este mecanismul anticipativ de reglare (de tip *feed-forward*), care constă în răspunsul anticipat la schimbarea variabilei reglate. Ca exemplu poate fi menţionată creşterea secreţiei de hormoni gastro-intestinali, chiar din momentul pătrunderii alimentelor în tubul digestiv, în vederea intensificării proceselor de captare şi stocare a nutrimentelor ingerate după ce au fost absorbite din tractul gastro-intestinal. Printr-un mecanism de *feed-forward* similar, creierul controlează şi corectează anticipând eficienţa contracţiilor musculaturii striate în vederea adaptării tonusului muscular bazal la necesităţile variabile ale motricităţii.

5. MEDIUL INTERN

Mediul intern este mediul lichidian în care se desfăşoară procesele fizico-chimice şi biologice celulare caracteristice materiei vii. Folosit iniţial de Cl. Bernard (1856) pentru a sublinia importanţa sângelui şi plasmei interstiţiale ca principalele punţi de legătură între celule şi mediul extern, termenul a fost extins ulterior la toate umorile organismului [limfă, LCR, umoare apoasă, lichidele seroaselor (peritoneală, pleurală şi pericardică, sinoviale etc.)]. În felul acesta, noţiunea de mediu intern cuprinde în prezent totalitatea lichidelor care asigură transportul de gaze şi substanţe nutritive, consumul lor şi depurarea celor aproximativ 100 trilioane de celule ale organismului uman de produşii toxici rezultaţi din combustiile tisulare.

Constanţa mediului intern, intuită de Cl. Bernard (1858) ca una din condiţiile obligatorii ale normalităţii, poartă numele de homeostazie (Cannon, 1932). Diversele ţesuturi şi organe nu numai că beneficiază, ci şi participă la realizarea şi menţinerea echilibrelor homeostazice. Astfel, în timp ce tubul digestiv asigură aportul de principii alimentare iar plămânii satisfac necesităţile variabile de oxigen, rinichii menţin constantă concentraţia electroliţilor din celule şi umori, cu participarea obligatorie a sistemului circulator ca punte de legătură între organele de absorbţie şi excreţie, pe de o parte, şi ţesuturile beneficiare, pe de alta. Maniera prin care principalele organe şi sisteme realizează constanţa mediului intern va fi discutată în capitolele respective de fiziologie.

Componenta dominantă atât a materiei vii, cât şi a tuturor umorilor fiind apa, într-un prim moment vor fi expuse sumar datele elementare privind distribuţia şi rolul ei în organism.

5.1. APA ÎN ORGANISM

Ca principală componentă a materiei vii şi a umorilor organismului, apa îndeplineşte o serie de funcţii complexe. Fiind un constituent indispensabil al materiei vii, ea face oficiul de solvent al substanţelor organice şi anorganice. Apa este pivotul majorităţii proceselor de absorbţie şi excreţie şi reprezintă, în acelaşi timp, mediul în care se desfăşoară procesele de biosinteză şi biodegradare caracteristice organismelor vii. Prin calităţile sale fizice (căldura specifică şi de evaporare mare), ea asigură desfăşurarea normală a mecanismelor homeostazice, făcând posibilă supravieţuirea organismului într-un mediu continuu variabil şi adesea agresiv. Detalierea acestor funcţii va fi reluată în cadrul capitolelor ulterioare.

5.1.1. REPARTIŢIA APEI ÎN ORGANISM

Conţinutul în apă al organismului uman adult variază între 56–60%, ceea ce reprezintă 40–42 de litri pentru un subiect de 70 kg. Acest volum se repartizează în două mari sectoare: *intracelular* şi *extracelular* (fig. 5.1).

Apa intracelulară intră sub formă legată în constituţia diferitelor structuri celulare şi îndeplineşte, sub formă liberă, rolul de mediu de dispersie în citoplasmă; reprezintă aproximativ 40% din greutatea corporală (28 de litri la un adult de 70 kg).

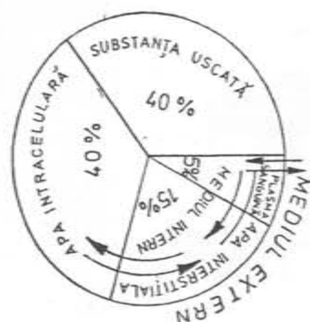


Fig. 5.1. Repartiție procentuală a apei în organism.

Apa extracelulară, repartizată în compartimentele descrise mai sus sub genericul de mediu intern, reprezintă aproximativ 20% din greutatea organismului (14 litri la un adult de 70 kg). Acest volum de apă ocupă atât spațiul *intercelular (interstițial)*, cât și spațiul *intravascular.*

Apa din spațiul interstițial reprezintă constituentul de bază al plasmei interstițiale, mediul cu care coloniile celulare se află în contact direct și fără de care viața și reactivitatea celulară nu sunt posibile; reprezintă 16% din greutatea corporală (11–12 litri la un adult de 70 kg). Spațiul interstițial, reprezentând o importantă componentă a mediului extracelular, poate fi considerat un adevărat organ de translocație în care concentrația constantă a unei substanțe este dată de raportul dintre intrarea și eliminarea (*clearance*-ul) substanței în cauză.

Spațiul interstițial este format din trei faze:

a) faza fluidă, reprezentată de apă și substanțele micromoleculare adesea disociate;

b) faza macromoleculelor fluide, reprezentată mai ales de proteine serice a căror concentrație reprezintă aproximativ 30–80% din concentrația lor plasmatică și care, datorită impermeanței lor prin membrana capilară, determină presiunea oncotică (coloidosmotică) caracteristică spațiului interstițial (4,5 mm coloană Hg);

c) matricea spațiului interstițial este formată din lanțuri lungi protidice și polizaharidice de diferite forme, dimensiuni și tipuri (de exemplu, acidul hialuronic).

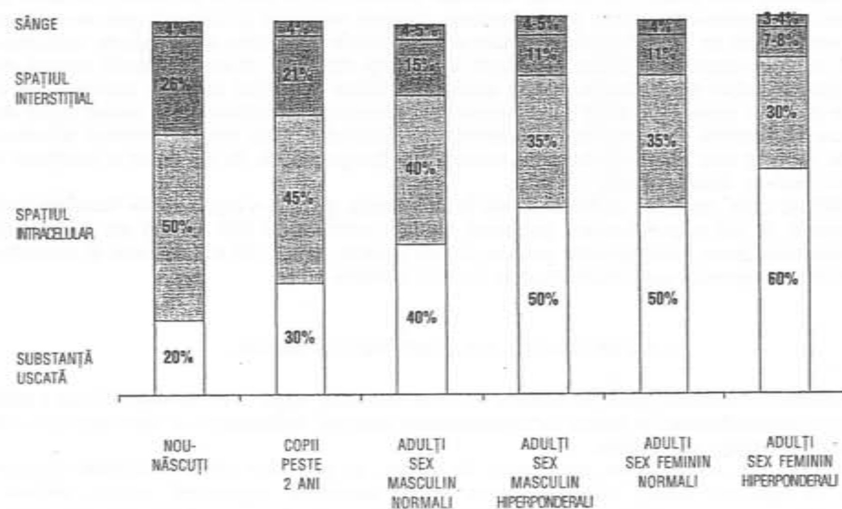


Fig. 5.2. Repartiție procentuală a apei în organism în funcție de vârstă, sex și conținut apos.

Apa extracelulară repartizată în compartimentul intravascular formează plasma sanguină. Reprezintă aproximativ 4% din greutatea corpului (cca 2,8 litri la un adult de 70 kg). Prin circulația sa, constituie sistemul esențial de legătură dintre mediul intern și cel extern. Tot în compartimentul extracelular sunt incluse lichidele zise transcelulare. Aceste lichide sunt localizate în seroase, sinoviale, umori, secreții și reprezintă sub 1% din greutatea corpului (cca 0,5 litri la adultul de 70 kg).

Conținutul în apă al organismului este departe de a fi uniform repartizat. El depinde de sex, vârstă, starea de nutriție a organismului, organul, țesutul sau sistemul luat în considerație. La sexul feminin conținutul în apă este mai redus (55%) decât la bărbați (60%). Cantitatea de apă scade odată cu înaintarea în vârstă (fig. 5.2).

Obezitatea, prin excesul de țesut gras hidrofob, se însoțește de o reducere a proporției de apă. Cea mai mare proporție de apă se află la nivelul plasmei sanguine (90%), în timp ce țesutul adipos conține doar 20%, iar smalțul dentar doar 0,2% (fig. 5.3).

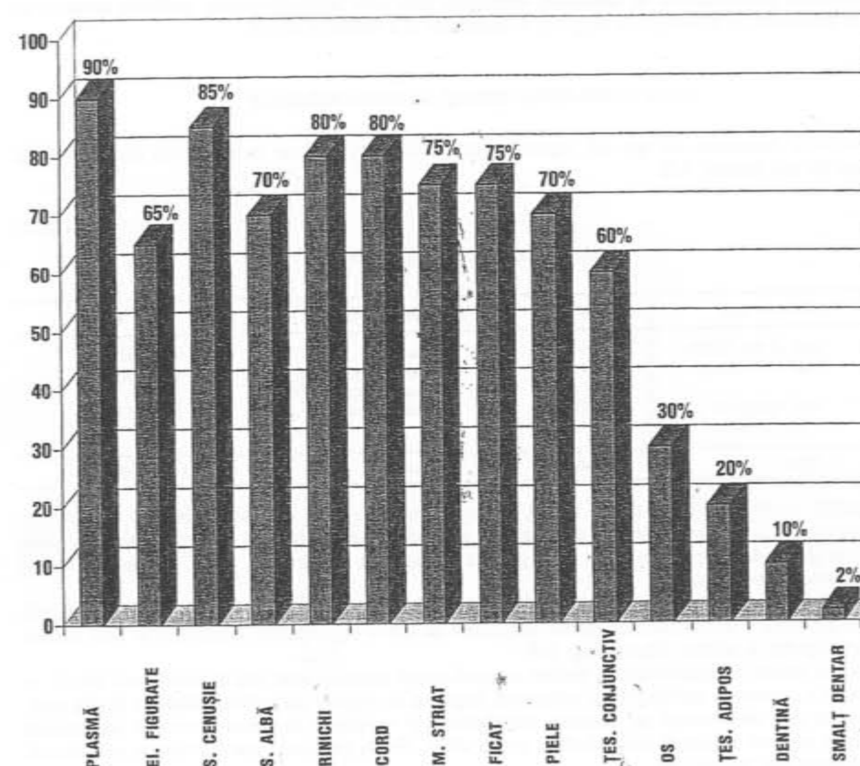


Fig. 5.3. Conținutul procentual de apă în diverse organe și țesuturi.

Musculatura scheletică conține aproximativ 1/2 din cantitatea totală de apă din organism, pielea aproximativ 1/5, iar sângele doar 1/10.

5.1.2. DEPLASAREA APEI ÎN ORGANISM

În calitate de component fluid principal al organismului, apa se află într-o continuă deplasare, antrenând odată cu ea micro- sau macromoleculele necesare activităţii organismului sau rezultând din aceasta. Dèplasarea apei, dintr-un compartiment în altul al mediului intern, realizează unitatea umorală a organismului. Această deplasare presupune depăşirea unor bariere de permeabilitate, reprezentate de membranele celulare şi epiteliile ce delimitează compartimentele menţionate. Mişcarea apei prin aceste bariere este guvernată, în majoritatea cazurilor, de legile hidrodinamicii. Presiunile hidrostatică, osmotică şi coloidosmotică, dictate de conţinutul în electroliţi şi substanţe macromoleculare sunt factori ce determină sensul deplasării apei între diversele compartimente ale organismului. Este de subliniat faptul că mobilitatea apei variază în funcţie de bariera ce trebuie traversată. Dacă deplasările la nivel de perete capilar, între plasma sanguină şi cea interstiţială, se desfăşoară nestânjenit, membranele celulare conferă un oarecare grad de autonomie compartimentului intracelular.

Detalierea mecanismelor ce determină deplasarea apei între compartimentele mediului intern se va realiza în capitolele de fiziologie a sângelui, a circulaţiei şi a excreţiei renale.

5.1.3. ECHILIBRUL HIDRIC AL ORGANISMULUI

Constanţa volumului de apă din organism rezultă din echilibrul ce se realizează între aportul şi eliminarea de apă (tabelul 5.I).

TABELUL 5.I

Aportul şi eliminarea de apă în 24 h

Aport de apă	*ml/24 h*	*Eliminare de apă*	*ml/24 h*
Apă şi alte lichide	500–1 500	Urină	600–1 600
Apă din alimente	800–1 000	Evaporare (plămâni, transpiraţie, perspiraţie)	850–1 200
Apă endogenă (din oxidări)	200–400	Materii fecale	50–200
Total	1 500–2 900	Total	1 500–3 000

Aportul de apă, realizat mai cu seamă din surse exogene, este controlat prin senzaţia de sete. Eliminarea de apă pe calea evaporării, dar mai ales prin urină, este controlată prin mecanismele filtrării glomerulare şi sistemele neuro-umorale de reglare a reabsorbţiei tubulare, ce vor fi detaliate în cadrul fiziologiei aparatului excretor.

Reduceri minime ale conţinutului hidric (sub 1%) declanşează setea şi ingestia consecutivă de apă, diminuând simultan şi eliminarea de lichide. Încărcarea cu apă a organismului acţionează în sens contrar, diminuând ingestia şi mărind diureza (fig. 5.4).

Ambele reacţii compensatoare se produc cu participarea centrilor setei din hipotalamusul lateral, pe de o parte, şi a hormonilor antidiuretic şi aldosteron, implicaţi în reglarea hidroelectrolitică, pe de altă parte. Eliberarea lor este determinată de variaţiile osmolarităţii şi volumelor lichidiene extra- şi intracelulare induse fie de ingestia exagerată sau redusă de apă şi săruri, fie de pierderile mari lichidiene prin diureză, diaree, vărsături sau transpiraţii.

Reacţii neuro-endocrine similare pot apărea după administrare intravenoasă de soluţii hiper- sau hipotone. În general, hiperosmoza provocată de pierderile mari lichidiene, de ingestia insuficientă de apă sau exagerată de sare se însoţeşte de uscăciunea mucoasei bucale, apariţia senzaţiei de sete şi ingestia de apă, dublată de stimularea secreţiei de ADH, în vederea activării resorbţiei tubula[illegible] apă ca p[illegible]ipalele modalităţi de restabilire a echilibrului hidric.

Fig. 5.4. Reglarea volumelor extracelular şi plasmatic în funcţie de ingestia de lichide.

Scăderea presiunii osmotice determinată de ingestia crescută de lichide sau insuficientă de săruri, din contră, reduce secreţia de ADH, concomitent cu eliberarea crescută de aldosteron, pentru a asigura eliminarea excesului de apă şi reţinerea sodiului în organism.

La rândul lor, modificările volemice întregesc reacţiile neuro-endocrine provocate de hipo- sau hiperosmoză, cu descărcări compensatoare de factor natriuretic atrial şi prostaglandine renale cu rol reglator asupra activităţii sistemului renină-angiotensină-aldosteron, la nivelul tubilor renali. Atât factorul natriuretic atrial, cât şi prostaglandinele cresc excreţia tubulară de sodiu şi apă prin mecanisme diferite. În timp ce factorul natriuretic atrial eliberat sub influenţa distensiei auriculare inhibă secreţia de renină şi formarea de angiotensină aldosterono-eliberatoare, prostaglandinele provoacă natriureză şi kaliureză prin mecanismul direct al vasodilataţiei de la nivelul zonei medulare renale. Efectele natriuretice astfel realizate contribuie, alături de inhibarea ingestiei de lichide şi secreţiei de ADH şi aldosteron, la excreţia renală crescută de sodiu şi apă din timpul hipervolemiei. Reacţii inverse de scădere a secreţiei de factor natriuretic atrial dublate de activarea secreţiei de ADH şi a sistemului renină-angiotensină-aldosteron se produc în caz de hipovolemie, cu răsunetul corespunzător hidroelectrolitic. În felul acesta, atât variaţiile presiunii osmotice, cât şi cele volemice sunt urmate de reacţii neuro-endocrine compensatoare, de restabilire şi menţinere a echilibrului hidric în limite normale.

Echilibrul hidric reprezintă un factor decisiv în homeostazia generală a organismului. Existenţa unui volum constant de apă asigură *izotonia* (presiunea osmotică constantă de 300 mOsm/l sau 7,6 atm) şi *izoionia* (egalitatea dintre suma sarcinilor pozitive cu cele negative, de cca 155 mEq/l cationi şi, respectiv, anioni). Ambele proprietăţi sunt caracteristici de bază ale mediului intern.

5.1.4. PERTURBĂRI ALE ECHILIBRULUI HIDRIC

Modificările echilibrului hidric pot îmbrăca fie forma unui bilanţ negativ (deshidratare), fie cea a unui bilanţ pozitiv (hiperhidratare). În funcţie de compartimentul interesat, deshidratările şi hiperhidratările pot fi extracelulare, celulare sau globale.

Deshidratările extracelulare sunt legate, de obicei, de pierderea sodiului plasmatic (regim alimentar cu restricţie sodată, vărsături, diaree, fistule intestinale, transpiraţii profuze, nefroză, insuficienţa corticosuprarenalei etc). Reducerea presiunii osmotice favorizează eliminarea apei din mediul extracelular.

Deshidratările predominant celulare apar în febră şi în retenţiile sodate (hiperaldosteronism).

Deshidratările globale apar în suprimarea ingestiei de lichide sau eliminările masive de apă (diabet insipid).

Hiperhidratările extracelulare pot fi normotone (când se rețin simultan apa și sodiul), hipotone (când este vorba de o încărcare predominant apoasă) sau hipertone (când încărcarea este predominant sodată).

Hiperhidratarea celulară este, de obicei, de tip mixt, cuplată cu o deshidratare extracelulară.

Hiperhidratarea globală are aspectul unei adevărate intoxicații cu apă.

Se descriu și tulburări mixte, cum ar fi, de exemplu, cazul retenției sodate, în care hiperhidratarea extracelulară este cuplată cu o deshidratare celulară. În deficitul sodat, deshidratarea extracelulară este însoțită frecvent de o hiperhidratare intracelulară.

5.1.5. MĂSURAREA DISTRIBUȚIEI APEI ÎN ORGANISM

Cunoașterea cantității de apă din organism, precum și a variațiilor sale în sensul hiperhidratării sau al deshidratării, reprezintă un element important de diagnostic, atitudine terapeutică și prognostic. Cântărirea zilnică sau stabilirea bilanțului hidric (ingestie/excreție) aduc informații importante cu privire la echilibrul hidric al pacientului. Date mult mai precise și, prin aceasta, mai utile aduc însă tehnicile de determinare a spațiilor hidrice din organism.

Determinarea spațiilor hidrice se realizează în principiu prin *metoda diluției*. Se injectează într-unul dintre compartimentele hidrice o cantitate de substanță (Q). După un interval de timp necesar difuziunii uniforme a substanței se determină concentrația realizată (C) în volumul dat (V). Din relația:

$$C = \frac{Q}{V} \quad (1)$$

rezultă că:

$$V = \frac{Q}{C} \quad (2)$$

Substanțe. Pentru a putea fi utilizată în astfel de determinări, o substanță trebuie să îndeplinească o serie de condiții generale, și anume: să fie inocuă; să difuzeze uniform în spațiul măsurat; să fie inertă din punct de vedere metabolic; să nu aibă un echivalent endogen; să nu modifice presiunea osmotică; să nu se fixeze pe elementele figurate din sânge, pe alte celule sau pe albumine; să poată fi determinată cantitativ.

În afara acestor condiții, o substanță utilizată trebuie să rămână un timp suficient în interiorul compartimentului respectiv fără a difuza în afara sa. Datorită acestui fapt, pentru determinarea spațiului intravascular se folosesc substanțe cu moleculă mare ce nu traversează membrana capilară, în timp ce pentru determinarea spațiului extracelular trebuie folosite substanțe cu dimensiuni moleculare suficient de reduse pentru a traversa membrana capilară, dar nu și pe cea celulară. Pentru spațiul hidric total se vor utiliza substanțe micromoleculare difuzibile prin ambele membrane.

a) **Determinarea spațiului intravascular.** Spațiul intravascular total (volemia) este alcătuit din două volume distincte: volumul plasmatic (VP) și volumul globular (VG). Volumul globular (VG) reprezintă aproximativ 45% din volumul total de sânge. Acest volum procentual eritrocitar, numit și hematocrit (Ht), se determină prin centrifugare. Din sângele venos, recoltat pe cristale de amestec anticoagulant de oxalați sau pe heparină, se încarcă, cu ajutorul unei pipete Pasteur, tuburile gradate Winthrope, cu lumen foarte îngust. După centrifugare standard, de 30 de minute la 3 000 r/m, repetată până în momentul în care nivelul sedimentului nu se mai modifică, se citește direct la limita inferioară a stratului cenușiu de leucocite volumul procentual al masei hematice sedimentate. Valoarea obținută se consideră a fi egală cu hematocritul, cu toate că, de fapt, stratul hematic mai conține circa 3–8% plasmă interstițială. Hematocritul venos, astfel determinat și utilizat curent în laborator ca măsură a cantității de hematii din sânge, este în general mai

redus față de hematocritul arterial, reprezentând cam 91% din hematocritul somatic (hematocrit venos = hematocrit somatic × 0,91).

Valorile normale ale hematocritului variază la adulți în funcție de sex (46,5±5% la bărbați și 42±5% la femei). Variații fiziologice mai apar și în funcție de vârstă. Nou-născuții, cu poliglobulia caracteristică vârstei, au un hematocrit de 56%, în timp ce la vârsta copilăriei apar oscilații între 35 și 45%. Variații fiziologice în sensul creșterii se întâlnesc și în poliglobulia de altitudine. În condițiile unor stări patologice, cum ar fi anemiile, hematocritul scade, în timp ce poliglobuliile din tuberculoză sau alte boli respiratorii cronice determină creșteri ale indicatorului. Șocul, prin fenomenele de hemoconcentrație, se însoțește de creșteri ale hematocritului.

Determinarea volumului plasmatic (VP). Substanțe utilizate: coloranți (roșu de Congo, albastru Evans), albumină marcată cu ^{131}I (RISA), substanțe macromoleculare (polivinilpirolidon – PVP).

Tehnică: se injectează i.v. o cantitate cunoscută de substanță (de exemplu, albastru Evans 1–3 ml soluție 0,5% sau RISA 10–15 μC_i), se așteaptă 10 minute, se recoltează din altă venă 5 ml de sânge. În plasma probei se determină concentrația substanței:

$$VP = \frac{Q}{C} \quad (3)$$

Determinarea volumului globular (VG). Metode directe: se injectează izotopi hematotropi (^{55}Fe, ^{42}K, ^{51}Cr) sau un număr cunoscut de hematii marcate cu izotopi ori de hematii compatibile, dar de grup diferit. Ulterior se află diluția și se calculează ca mai sus.

Metode indirecte: prin calcul, utilizând relația:

$$VG = \frac{VP \times Ht}{100 - Ht} \quad (4)$$

Determinarea volumului total (volemia) (VT). Metode directe: suma volumelor plasmatic și globular determinate direct:

$$VT = VP + VG \quad (5)$$

Metode indirecte: se poate calcula volemia cunoscând valoarea hematocritului și a volumului plasmatic determinate direct:

$$VG = \frac{VP}{100 - Ht} \cdot 100 \quad (6)$$

b) **Determinarea spațiului extracelular.** Substanțe: tiocianat de sodiu, inulină, manitol, ^{24}Na, ^{35}Cl etc.

Tehnică: se injectează i.v. 10 ml soluție tiocianat 1N. După 60 de minute se recoltează probe de sânge și se determină concentrația.

c) **Determinarea spațiului hidric total.** Substanțe: antipirină, uree, sulfamide, apă grea sau tritiată.

Tehnică: se injectează 0,1 ml/kg antipirină soluție 10%. La 2, 3 și 4 ore se recoltează probe de sânge, determinându-se concentrația.

d) **Determinarea spațiului interstițial.** Metodă indirectă: spațiul interstițial = spațiul extracelular – VP. (7)

e) **Determinarea spațiului intracelular.** Metodă indirectă: spațiul intracelular = spațiul total – spațiul extracelular.

5.2. SÂNGELE

Sângele reprezintă un ţesut lichid circulant, format din elemente figurate suspendate în plasmă. Ca lichid complex circulant, sângele are, în linii mari, compoziţia ilustrată în fig. 5.5. În calitate de compartiment extracelular conţinând plasmă sanguină, are, în ciuda volumului său relativ redus, o deosebită importanţă funcţională.

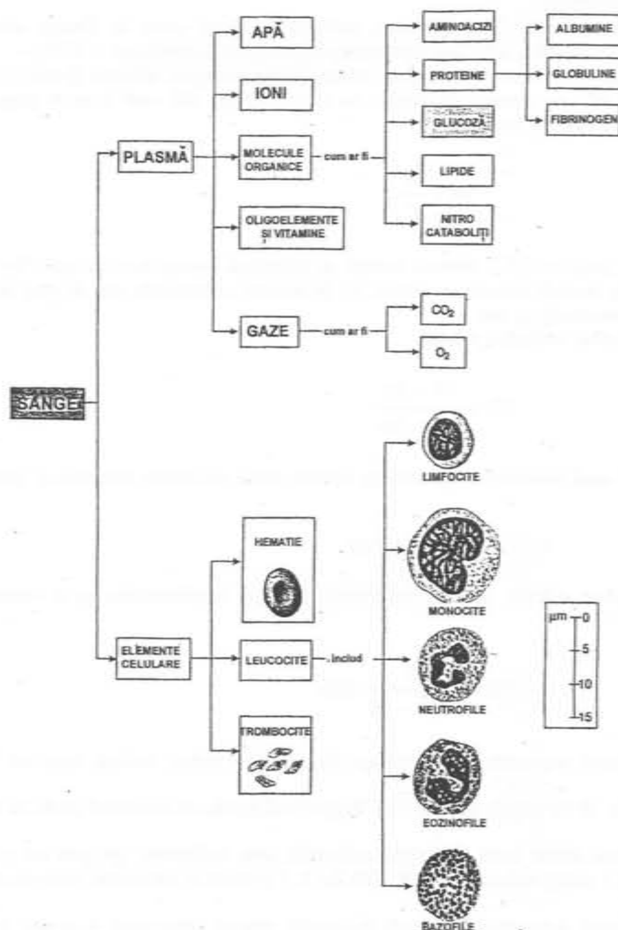


Fig. 5.5. Compoziţia sângelui.

Prin cei 5,5 litri de sânge, conţinut în medie de organismul adult, se realizează toate sau aproape toate schimburile cu rol nutritiv şi de epurare între organism şi mediul extern.

În condiţii de repaus, aproape jumătate din masa sanguină totală (40–45%) se află cantonată la diverse niveluri, în viscere şi plexurile subpapilare, unde circulă extrem de lent, fiind momentan scoasă în afara circulaţiei active. Este vorba de sângele numit stagnant sau de rezervă.

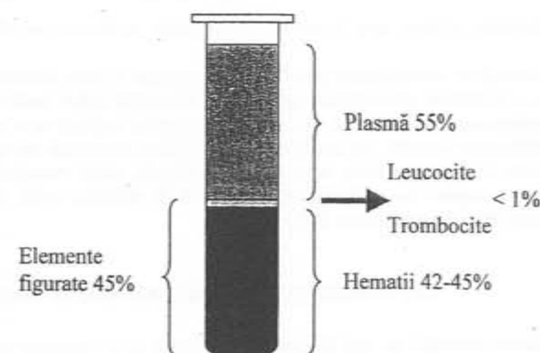


Fig. 5.6. Valorile volumului eritro-plasmatic (hematocrit).

Volumul sanguin total, de 5–5,5 litri, reprezintă aproximativ 1/13–1/14 (6,9–7,4%) din greutatea corporală, ceea ce corespunde la 55–70 g/kg corp, sau, într-o exprimare mai riguros funcţională, la circa 2,5–3,2 litri/m² suprafaţă corporală (trebuinţele energetice ale organismului sunt condiţionate în primul rând de suprafaţa sa şi nu de greutatea propriu-zisă). Din această cantitate, un volum de aproximativ 3,5 litri (55%) este reprezentat de plasmă, restul 1,5–2 litri fiind ocupat de elementele figurate (45% – hematocrit) (fig. 5.6).

Această apreciere volumetrică a proporţiei elementelor figurate din sângele total este considerată în prezent unul dintre cele mai sigure criterii de apreciere a normalităţii conţinutului în hematii (mai sigur decât numărătoarea pe lamă).

Determinarea hematocritului şi a volumului sanguin total au fost deja prezentate (vezi mai sus).

Masa sanguină variază în funcţie de starea fiziologică a organismului. La bărbaţi, volumul sanguin este cu 10% mai mare faţă de femei, mai ales pe seama unui volum hematic crescut. Volemia creşte în cazul efortului fizic, al temperaturii ambiante crescute, la altitudine, în cursul unor emoţii puternice, în jumătatea a doua a sarcinii. Variaţiile volemiei* în condiţii fiziologice au loc nu numai pe seama creşterii volumului total, ci şi pe seama redistribuirii sângelui între diversele sectoare. Se ştie că, în mod normal, muşchiul conţine cam 40% din volumul sanguin, pielea 30%, viscerele 25%, coronarele 5%. Efortul fizic determină creşteri mari ale volumului sanguin din segmentele active, cu reducerea în consecinţă a rezervelor din restul organismului. Se ştie, de exemplu, că efortul digestiv este un factor ce influenţează negativ activitatea fizică şi cerebrală, prin reducerea aportului de sânge în aceste sectoare. Volemia poate creşte temporar şi în urma unor ingestii masive de apă şi săruri minerale sau a unor transfuzii rapide. În condiţii patologice, variaţiile volemiei sunt deosebit de importante şi frecvente. Se întâlnesc hipervolemii prin creşterea volumului globular în policitemia esenţială *(vera)* sau secundară (tuberculoză). Hipervolemii prin creşterea volumului plasmatic apar în ciroza hepatică, hiperaldosteronism. Hipervolemiile cu interesarea ambelor compartimente se întâlnesc în hipertiroidism, leucemii.

Hipovolemiile patologice apar în urma scăderii volumului plasmatic, în vărsături şi diaree severă, hipoproteinemie nefrotică, arsuri. Scăderea volemiei din cursul anemiilor se datorează scăderii numărului de hematii, în timp ce hemoragiile determină hipovolemii prin pierderile înregistrate în ambele compartimente sanguine. Majoritatea variaţiilor masei sanguine, precum şi compensarea rapidă a acestora se realizează printr-o serie de deplasări corespunzătoare ale apei dinspre compartimentul plasmatic spre compartimentul interstiţial şi invers. Principalul factor care condiţionează aceste deplasări este existenţa membranei capilare, cu proprietăţi de membrană semipermeabilă dializantă. Trecerea apei din vase în interstiţii este sub dependenţa unor mecanisme tensio-osmoreglatoare locale şi generale.

---

* Apreciate colorimetric sau radioizotopic.

5.2.1. COMPOZIȚIA ȘI FUNCȚIILE SÂNGELUI

Asigurând transportul la și de la celule a substanțelor indispensabile menținerii echilibrelor homeostazice și activității celulare normale, sângele îndeplinește numeroase funcții fiziologice.

Rolul esențial al sângelui în homeostazie este subliniat de multitudinea funcțiilor pe care le realizează.

Într-o succintă și desigur incompletă enumerare, sângele are funcții: circulatorie, respiratorie, nutritivă, excretorie, de menținere a echilibrului hidroelectrolitic, de termoreglare, în protecția organismului etc.

Prin compoziția și substanțele active vehiculate, sângele participă la reglarea principalelor funcții ale organismului, asigurând totodată caracterul lor unitar.

a) **Funcția circulatorie.** Prin volumul și proprietățile sale fizice și chimice, sângele contribuie la menținerea și reglarea presiunii sanguine. Se știe că presiunea sanguină depinde de masa sanguină. Hipovolemia de natură hemoragică, de exemplu, reduce întoarcerea venoasă și, prin aceasta, debitul sistolic, fapt care determină scăderi importante ale presiunii arteriale, mergând până la colaps vascular. Dimpotrivă, hipervolemiile, cum ar fi cele din ingestia masivă de apă și săruri, din sarcină, sau hipervolemiile din mielomul multiplu (plasmocitom), aduc după ele creșteri ale presiunii arteriale.

Fără a intra în detalii ce nu-și au locul aici, trebuie menționat și rolul prezenței în sângele circulant a cataboliților specifici și nespecifici în determinarea variațiilor de presiune hidrostatică.

b) **Funcția respiratorie.** Sângele realizează transportul de gaze de la plămân la țesuturi, asigurând aportul de oxigen necesar desfășurării normale a proceselor energetice tisulare. La nivel tisular, cedarea oxigenului este însoțită de preluarea CO_2 rezultat din respirație și transportarea sa către zona de eliminare alveolo-capilară.

Transportul sanguin al gazelor se realizează în formă liberă sau fixată, atât în plasmă, cât și în hematii.

c) **Funcția excretorie.** Se realizează prin faptul că sângele este principalul, dacă nu chiar unicul, transportor al cataboliților de la nivel tisular la nivel de organe excretoare. Prin sânge se transportă, spre zonele de eliminare, uree, acid uric, amoniac, compuși cetonici, bioxid de carbon, acid lactic etc. – substanțe rezultate din metabolismul glucidic, lipidic și protidic, a căror acumulare la nivel tisular se însoțește de fenomene toxice.

d) **Funcția nutritivă.** Sângele reprezintă și principalul mijloc de legătură între țesuturi și organele de absorbție a principiilor alimentare. Prin sânge sunt vehiculate spre locul de utilizare glucoza, aminoacizii și lipidele, care asigură desfășurarea normală a metabolismului tisular.

e) **Funcția de menținere a echilibrului hidroelectrolitic.** Una dintre condițiile fundamentale ale homeostaziei organismului – menținerea echilibrului hidroelectrolitic în cele trei compartimente ale mediului intern – se realizează cu intervenția nemijlocită a sângelui. Comunicarea largă, prin cei 6 300 mm^2 de suprafață capilară ce se interpun între compartimentul plasmatic și cel interstițial, face ca oricare modificare de compoziție a unuia să se repercuteze la nivelul celuilalt și invers. De fapt, sângele reprezintă singura posibilitate de comunicare cu exteriorul a mediului intern și, prin aceasta, principalul mijloc de menținere a echilibrului fizico-chimic ce condiționează desfășurarea normală a proceselor vitale. Se știe că acest echilibru este menținut prin mecanisme tensio-osmoreglatoare locale, reprezentate de echilibul Starling, și generale, neuro-hormonale.

f) **Funcția de termoreglare.** Menținerea temperaturii constante a organismului – homeotermia – reprezintă un element de bază al homeostaziei generale, condiționând viteza și randamentul reacțiilor metabolice. Acționând ca element de bază în procesele de acumulare și disipare ale energiei termice, sângele joacă un rol central în termoreglare.

g) **Funcția de apărare.** Sângele reprezintă o importantă barieră în calea agresiunii antigenice. Această funcție este realizată prin intermediul unor proteine specifice (anticorpi), precum și prin intermediul elementelor figurate specializate (leucocitele).

h) **Funcția de reglare a principalelor funcții ale organismului.** Sângele intervine, prin proprietățile sale fizico-chimice și prin substanțele active conținute, în reglarea funcțiilor circulatorii, digestive, excretorii etc.

i) **Asigurarea unității organismului.** Realizând o cale de legătură directă între cele mai diferite sisteme și țesuturi, sângele reprezintă, alături de sistemul nervos, un mijloc de asigurare a simultaneității de acțiune a acestor organe și sisteme, simultaneitate ce condiționează adaptarea la condițiile mediului ambiant.

5.2.2. PROPRIETĂȚILE FIZICO-CHIMICE ALE SÂNGELUI

Ca orice corp din natură, sângele beneficiază de o serie de proprietăți de ordin fizic și chimic, cum ar fi culoare, densitate, temperatură, vâscozitate, pH etc., a căror constanță reprezintă adesea una dintre condițiile de menținere a homeostaziei.

Culoarea. Culoarea sângelui îi este conferită de prezența pigmentului respirator, a hemoglobinei din hematii. Culoarea hemoglobinei variază în funcție de starea sa chimică. La nivelul arterelor, unde hemoglobina este saturată cu oxigen 100% (19,5 volume O_2%), predominanța oxihemoglobinei determină culoarea roșie aprinsă a sângelui. În teritoriul venos, unde saturația în O_2 abia atinge 60% din capacitatea de fixare a hemoglobinei (12,5–14%), cantitatea mare de hemoglobină redusă conferă culoarea roșie închisă sângelui venos. Diferențele de saturație în oxigen explică de altfel și diferențele de culoare dintre sângele din zonele cu circulație activă și sângele zonelor cu circulație lentă, cu grad redus de oxigenare.

Densitatea. Densitatea sângelui depinde de cantitatea și densitatea substanțelor solvite, precum și de numărul de elemente figurate.

Pentru determinarea densității sângelui se utilizează o serie de metode densitometrice.

Valorile normale ale densității sângelui total sunt de 1 061 la bărbați și 1 057 la femei, față de 1 027 pentru plasmă și 1 000 pentru apă. Variațiile densității sângelui pot apărea atât în condiții fiziologice, cât și în condiții patologice. Variații fiziologice apar în cursul ingestiei sau pierderii de lichide. Este de remarcat că, din acest punct de vedere, copiii prezintă o labilitate deosebită, capacitatea lor de compensare a acestor variații fiind în general redusă. Variații patologice: scăderi ale densității sângelui pot apărea în cursul hipoproteinemiilor determinate de reducerea sintezei de proteine la bolnavii hepatici, de pierderile prin filtrul glomerular deteriorat la bolnavii renali, de reducerea aportului alimentar în foamea prelungită. Scăderi similare pot apărea și prin reducerea numărului de elemente figurate, ca în cazul anemiilor. Creșteri ale densității sângelui pot apărea prin hiperproteinemie – în cazul mielomului multiplu, prin creșterea numărului de elemente figurate – în cazul poliglobuliilor, în deshidratările de diverse cauze (vărsături, diaree, transpirații profuze), în hemoconcentrările din cadrul șocului.

Temperatura. Temperatura sângelui variază în medie între 37,7°–38°C, cu un maximum de 40°C la nivelul hilului hepatic și un minimum de 36°C în plămân și pe scrot. Variațiile de temperatură ale sângelui din zonele profunde spre cele superficiale reprezintă exteriorizarea fenomenelor de termoreglare, prin care excesul de energie termică produs în țesuturile active este transportat la periferie și cedat mediului exterior în cantități ce depind de temperatura ambiantă (vezi termoreglarea).

Vâscozitatea. Și astăzi, dintre toate definițiile vâscozității, cea care exprimă cel mai bine fenomenul rămâne cea dată de Isaac Newton, după care vâscozitatea ar fi „lipsa de alunecare între straturi vecine de fluid". Prin frecarea dintre moleculele diverselor substanțe din sânge, precum și dintre sânge și perete, sunt generate forțe de coeziune ce se opun curgerii sângelui. În felul acesta, rezistența opusă de sânge forțelor ce îl propulsează în patul vascular este direct proporțională cu vâscozitatea. Această relație face din vâscozitatea sângelui una dintre condițiile hidrodinamice de o importanță funcțională deosebită.

Valoarea vâscozității condiționează rezistența periferică și, prin aceasta, însăși presiunea arterială. În același timp, faptul că forțele de frecare dintre peretele vascular și sânge sunt mai mari decât forțele de frecare din interiorul coloanei de lichid face ca și în circulația laminară a sângelui să existe diferențe nete de viteză de deplasare. Viteza axială este mai mare decât cea parietală. Acest fapt ușurează schimburile parietale, prelungind contactul sânge-perete vascular. Este de subliniat că vâscozitatea sângelui reprezintă și unul dintre factorii excitabilității cardiace (vezi capitolul de fiziologie a circulației).

Dintre metodele de determinare a vâscozității sângelui, frecvent este utilizată compararea vitezei de deplasare a sângelui cu cea a apei în tuburi capilare. În acest scop se utilizează vâscozimetrul Hess și Oswald. *Valori:* vâscozitatea apei fiind egală cu unitatea, vâscozitatea sângelui este de 4,7 la bărbați și 4,4 la femei, cu o medie de 4,6. Prezența elementelor figurate reprezintă factorul principal în determinarea vâscozității sângelui. Vâscozitatea plasmei este de numai 1,86. *Variații:* anemiile și hemoragiile determină frecvent scăderi ale vâscozității sângelui, însoțite de fenomene de tahicardie. Creșterile vâscozității sângelui pot apărea, de exemplu, prin creșterea numărului de elemente figurate (poliglobulii, leucemii). Aceste creșteri ale vâscozității, mărind rezistența periferică, creează condiții de suprasolicitare cardiacă, care pot evolua spre insuficiență cardiacă cu decompensare.

5.2.3. COMPOZIŢIA PLASMEI SANGUINE

Plasma sanguină este lichidul transparent de culoare uşor gălbuie datorită pigmenţilor biliari. Densitatea ei este de 1 027, iar vâscozitatea 1,8. Reprezentând partea lichidă a sângelui, este formată din 90% apă şi 10% reziduuri uscate. Acestea din urmă se împart în substanţe organice (9%) şi anorganice (1%). La rândul lor, substanţele organice sunt azotate proteice (8%) şi neproteice (35 mg/%). Substanţele organice neazotate alcătuiesc 1% şi sunt reprezentate de glucide, lipide şi produşii lor de metabolism. O concentraţie aproximativ egală de 1% o constituie substanţele anorganice din plasmă de natură cationică şi anionică.

Compoziţia plasmei sanguine umane în substanţe organice şi anorganice este prezentată în tabelul 5.II:

TABELUL 5.II

SUBSTANŢE ORGANICE DIN PLASMĂ

Azotate		g%	*Neazotate*		mg%
Substanţe azotate proteice	Albumine	4,5	Glucide	glucoză	100
	Globuline	3		acid lactic	10–20
	Fibrinogen	0,2–0,4		acid oxalic	urme
Substanţe azotate neproteice	în mg N%		Lipide	gliceride	600–800
	Uree	25		acizi graşi	
	Amoniac	urme		fosfatide	
	Acid uric			colesterol	
	Creatină	6–20		alcool	3–4
	Creatinină	3,75			
	Ac. aminaţi				
	Polipeptide	2–3			
	Indican	0,1			
	Total în azot 35 mg				

COMPOZIŢIA IONICĂ A PLASMEI

		Plasmă %	Plasmă mEq/l	mEq/l faţă de apa din plasmă	Lichid interstiţial mEq/l
Cationi	Na^+	0,3–0,35 g	138–142	152,7	145,1
	K^+	15–20 mg	4	4,3	4,1
	Ca^{2+}	10–11 mg	5–5,5	5,4	3,5
	Mg^{2+}	3–4 mg	1,5–2	2,2	1,3
	Total		153	164,6	154
Anioni	Cl^-	0,3 g	103	109,9	115,7
	HCO_3^-	–	26	27,9	29,3
	PO_4^{3-}	3–5 mg			
	Alţi anioni		6	6,5	6,7
	Proteine		17	18,2	0,0
	Total		153	164,2	154,0
	Total mEq la litru		306	328,8	308,0

1. *Proteinele plasmatice* se găsesc în proporţie medie de 7,5 g%, prezentând o mare diversitate. Scăderea lor sub 6 g% poartă numele de hipoproteinemie, iar creşterea peste 8 g%, hiperproteinemie. Variaţii fiziologice pot apărea în funcţie de vârstă. Proteinemia prezintă valori mai mici la nou-născut decât

la adult, urmată în primii trei ani de o creştere progresivă, până la atingerea valorilor normale. Sinteza proteinelor în organism realizându-se din proteinele alimentare, aportul proteic este indispensabil menţinerii valorilor normale ale proteinemiei. Plasma sanguină conţine trei principale categorii de proteine: albumine, globuline şi fibrinogen cu structură şi funcţii distincte.

Separarea şi dozarea proteinelor plasmatice sau serice se poate realiza fie densitometric, colorimetric sau refractometric, fie prin separarea electroforetică pe suporturi solide de hârtie, gel de agaroză sau acetat de celuloză la pH de 8,6. La acest pH toate componentele proteice sunt încărcate negativ şi migrează spre anod. După colorare, măsurarea densităţii optice a electroforegramei dă un maximum de absorbţie, ce poate fi separat sub forma a cinci fracţiuni (serumalbumina, fracţiunile α_1, α_2, β şi γ-globuline) (fig. 5.7).

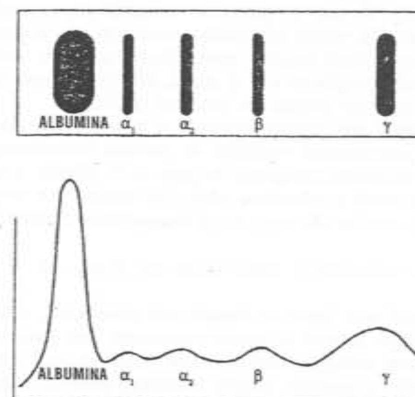


Fig. 5.7. Electroforegrama serului uman.

– Serumalbuminele sunt cele mai abundente proteine plasmatice, reprezentând jumătate din proteinemia totală (3,5–4,5 g%). O cantitate aproximativ egală cu cea din plasmă se află în spaţiile extracelulare. Serumalbumina este o fracţie omogenă, cu masă moleculară de 68 000 daltoni (68 kDa), formată din 585 de resturi aminoacidice în ficat (10–12 g/zi). Concentraţia sa moleculară mare asigură 75–80% din presiunea osmotică normală a plasmei necesară menţinerii apei în compartimentul intravascular. În plus, serumalbumina leagă o serie de compuşi hidrofobi ca bilirubină, acizi graşi liberi, vitamine liposolubile, hormoni steroizi sau tiroidieni în vederea transportării lor la distanţă.

– Fracţiunea α_1-globulinică conţine mai mulţi constituenţi cu greutate moleculară variabilă între 44 100 şi 195 000, având funcţii transportoare de vitamină B_{12}, hormoni tiroidieni. De menţionat că eritropoietina aparţine acestei fracţii.

– Fracţiunea α_2-globulinică prezintă structură şi funcţii de heptoglobulină ce se fixează pe hemoglobină, împiedicând străbaterea de către aceasta a filtrului renal. Din fracţiunea α_2 fac parte, de asemenea, ceruloplasmina, kininogenul, angiotensinogenul şi alţi precursori peptidici.

– Fracţiunea β-globulinică este reprezentată de proteinele plasmatice cu greutate moleculară între 90 000 şi 1,3 milioane de daltoni. O β_1-globulină este transferina implicată în transportul fierului pe cale sanguină. Fracţiunea β_2-globulinică este bogată în β-lipoproteine (80%) şi imunoglobuline β_2.

– Fracţiunea γ-globulinică constituie fracţia heterogenă de proteine plasmatice cu greutate moleculară între 150 000 şi 180 000 de daltoni. Acestea îndeplinesc un rol crucial ca imunoglobuline (anticorpi) în reacţiile de apărare imunitară declanşate de către diverşi determinanţi antigenici. Există mai multe clase de imunoglobuline, cu funcţii şi distribuţii diferite (IgA, IgD, IgE, IgG). Spre deosebire de celelalte proteine plasmatice, γ-globulinele sunt sintetizate în ganglionii limfatici şi alte organe limfoide de către plasmocite,

celule ce provin prin diferențierea și proliferarea limfocitelor B. Antigenul este stimulul principal al secreției de imunoglobuline specifice. Imunitatea rezultată se poate realiza fie prin mecanisme active ca rezultat al contactului cu antigenul producător de anticorpi specifici, fie pe căi pasive prin introducerea în circulație a anticorpilor deja formați în afara organismului.

– Fibrinogenul este o glicoproteină plasmatică cu greutate moleculară de 340 000 de daltoni. Este sintetizat în ficat, concentrația sanguină variază între 0,2–0,4 g%. Deține un rol cheie în procesul complex al coagulării sângelui.

Alți constituenți proteici ai plasmei sanguine sunt reprezentați de complexele glucido- și lipido-proteice, enzime specifice (factorii coagulării, fibrinolizei, ceruplasmină etc.) și nespecifice (dehidrogenaze, fosfataza alcalină etc.).

În ansamblu, proteinele plasmatice, comportându-se ca o dispersie coloidală, realizează un gradient osmotic față de lichidul interstițial. Presiunea coloidosmotică rezultată reprezintă forța primară responsabilă de prevenirea pierderii excesive de plasmă din capilare în lichidul interstițial asigurând menținerea volumului plasmatic. La aceasta se adaugă participarea proteinelor plasmatice la tamponarea variațiilor de pH și la menținerea vâscozității normale a sângelui. Funcții diferențiate îndeplinesc atât cele trei fracții proteice ale plasmei sanguine, cât și substanțele organice neazotate și anorganice prezente în plasmă.

2. *Substanțele azotate neproteice* ale plasmei sunt reprezentate de produșii de catabolism ai proteinelor (uree, acid uric, creatinină), acizi aminați și polipeptide (glutation, kinine, hormoni etc.), pigmenți biliari. Azotul conținut în astfel de substanțe micromoleculare constituie fracția neproteică sau reziduală cu valoare normală de 25-35 mg%, revenind în cea mai mare parte azotului ureic (80%).

Substanțele organice neazotate sunt reprezentate de glucidele și lipidele plasmatice întregite de produșii de metabolism ai acestora; ele vor fi reluate și amplu discutate la capitolul X – Metabolismul intermediar și energetic.

Substanțele anorganice ale plasmei sanguine reprezintă 0,9 g%, realizând o concentrație osmolară de 310 mOsm/l. În afară de presiunea osmotică, acestea îndeplinesc importante roluri specifice, începând cu polarizarea membranelor, variațiile excitabilității celulare și pH-ul umorilor și sfârșind cu biosinteza de proteine bioactive sau reglarea activității unor enzime. Din această categorie fac parte Na, K, Ca, Mg, Cl, F, Br, I, Fe, Cu, fosfații, sulfații etc.

Concentrația variabilă a diferitelor substanțe anorganice poate fi exprimată fie în mg%, fie în miliechivalenți la litru (mEq/l). Exprimarea în mEq/l este preferabilă pentru substanțele care prezintă încărcare ionică pozitivă (cationi) sau negativă (anioni). Concentrația în mEq/l se calculează pornind de la greutatea atomică a substanței respective, concentrația acesteia și valența ei după formula:

$$\text{mEq/l} = (\text{greutatea mg/l} \times \text{valența})/\text{greutatea atomică}.$$

În cazul sodiului, care are o concentrație plasmatică de 325 mg%, valența egală cu 1 și greutatea atomică 23, concentrația va fi:

$$\text{Na} = (325 \times 10 \times 1)/23 = 141 \text{ mEq/l}.$$

Concentrația sa variind între 138–142 mEq/l, ionul monovalent sodiu (Na^+) reprezintă principalul cation care asigură osmolaritatea lichidului extracelular. Repartiția predominant extracelulară contribuie la apariția potențialului transmembranar de repaus și la declanșarea potențialului de acțiune în momentul influxului de sodiu producător de depolarizare membranară. În plus, sodiul, fiind cation hidrofil, participă la menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic.

La rândul său, potasiul (K^+) este principalul cation intracelular, cu o concentrație plasmatică de 15–20 mg% corespunzând la 4 mEq/l, implicat în realizarea polarizării membranare de repaus și repolarizării din cursul potențialului de acțiune. Intervine în procesele biochimice de sinteză a proteinelor, glicogenului etc.

Calciul (Ca^{2+}) plasmatic se găsește în concentrație de 10–11 mg% (5–5,5 mEq/l) fie sub formă ionizată (liberă), fie legat de proteine. Ionii de calciu contribuie la stabilizarea excitabilității membranelor celulare, la cuplarea excitației cu contracția sau cu secreția, la procesul de coagulare etc.

Clorul (Cl^-) este anionul cel mai important al plasmei și lichidelor extracelulare (103 mEq/l). Se găsește în combinație cu Na^+, contribuind, sub formă de cloruri, la schimburile lichidiene membranare. Participă la menținerea echilibrului hidro-osmotic și a potențialului membranar de repaus.

Magneziul (Mg^{2+}), predominând intracelular, se găsește în plasmă doar în concentrație de 3–4 mg%, corespunzând la 1,5–2 mEq/l. Influențează activitatea unor enzime (exemplu, ATPaze) și posedă proprietăți inhibitorii neuronale, vasculare etc.

Ionul bicarbonic (CO_3H^-) reprezintă principalul constituent plasmatic (26 mEq/l) implicat în metabolismul celular intermediar și în menținerea echilibrului acido-bazic în limite normale.

Compoziția chimică a plasmei sanguine, deși prezintă variații importante în funcție de teritoriul vascular (arterial, venos, capilar) și starea funcțională a organismului, se menține în limite constante prin reacții adaptative neuro-endocrino-metabolice locale și generale.

5.2.4. PRESIUNEA OSMOTICĂ ȘI COLOIDOSMOTICĂ

În condițiile unei membrane semipermeabile ce separă două lichide de concentrații diferite, se știe că presiunea osmotică este acea forță, pe unitate de suprafață, care, aplicată de partea cu concentrație crescută a membranei, este suficientă pentru a împiedica difuzarea apei dinspre soluția slab concentrată, spre acea parte. Valoarea presiunii osmotice a sângelui este condiționată de concentrația substanțelor difuzibile din plasmă, fie ele disociabile (Na^+, K^+, Ca^{2+} etc.) sau nu (glucoză). În condiții normale, presiunea osmotică este determinată în majoritate (93%) de concentrația sodiului.

Presiunea coloidosmotică (oncotică) se poate defini ca fiind presiunea osmotică conferită sângelui de proteinele din plasmă. Ceea ce caracterizează acest parametru fizic în cazul sângelui este faptul că, pe când substanțele difuzibile pot traversa endoteliul capilar permițând echilibrarea diferențelor de presiune, în cazul proteinelor nedifuzibile echilibrarea unei diferențe de presiune între cele două compartimente nu poate avea loc decât prin circulația apei.

Determinarea presiunii osmotice se realizează în mod curent prin măsurarea unor constante fizice condiționate de această presiune, cum ar fi punctul crioscopic, presiunea de vapori, punctul de fierbere etc.

Determinarea presiunii coloidosmotice (oncotice) se realizează cu ajutorul osmometrelor. În principiu, un osmometru constă dintr-un sac de colodiu fixat la partea inferioară a unui tub gradat. Scufundând sacul în care s-a introdus plasma într-un recipient cu apă, presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmei determină pătrunderea apei în sac. Se citește nivelul la care ajunge apa în tubul gradat.

Valori normale (exprimare): valoarea presiunii osmotice se exprimă în osmoli/litru sau mai frecvent în miliosmoli/litru. Un miliosmol reprezintă produsul dintre concentrația milimolară a substanței solvite și plasmă și numărul de particule pe care această substanță le eliberează prin disociere în soluție apoasă. Această exprimare subliniază faptul că presiunea osmotică a unei soluții este condiționată nu atât de concentrația și greutatea moleculară a substanței, cât de numărul de molecule. Din această cauză, în cazul sângelui, presiunea osmotică este determinată în primul rând de clorura de sodiu și nu de glucoză, cu toate că prima se află în concentrație mult mai redusă.

În condiții normale, presiunea osmotică a sângelui atinge valori de cca 285 mOsm/l, ceea ce ar corespunde unui punct crioscopic de –0,56°C sau unei presiuni de 6,7 atmosfere. Valoarea normală a presiunii oncotice a plasmei este de 300–400 mm apă sau 25–28 mmHg.

Presiunile osmotică și coloidosmotică ale plasmei sanguine reprezintă un factor important în menținerea echilibrului hidroelectrolitic al organismului la nivelul tuturor compartimentelor. Acest echilibru se menține prin mecanisme tensio-osmoreglatoare locale și generale. Principalul mecanism tensio-osmoreglator local este reprezentat de echilibrul Starling care, acționând la nivelul întregului pat capilar, reglează schimburile dintre compartimentul plasmatic și cel interstițial.

5.2.5. ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC, REACȚIA SÂNGELUI

Plasma este o soluție apoasă de baze și acizi care disociază, eliberând ioni de hidrogen și hidroxil.

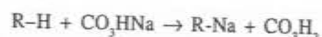
$$pH = -\log C_{H^+}$$

Neutralitatea chimică se obține la un pH de 7. În cazul plasmei, la o concentrație de ioni de hidrogen de 10^{-7}, pH-ul va fi egal cu 7,4, cu variații între 7,30 și 7,42, ceea ce corespunde unei ușoare alcalinități; pH-ul intracelular este ceva mai apropiat de neutralitate, variind între 7,0 și 7,2.

Menținerea pH-ului sanguin este de o importanță deosebită pentru organism, având în vedere faptul că în cursul metabolismului rezultă mari cantități de H^+ ce tind să reducă pH-ul sub limitele foarte strânse în care el este compatibil, cu desfășurarea normală a proceselor vitale.

Determinarea acestui parametru sanguin, asupra importanței căruia este inutil să insistăm, se realizează printr-o multitudine de metode, dintre care mai importante sunt:

a) *calcularea rezervei alcaline* reprezintă metoda cea mai convenabilă de investigare a echilibrului acido-bazic. În principiu, metoda constă din determinarea cantității de bicarbonat din sânge. Se știe că principalul tampon sanguin este sistemul bicarbonat/acid carbonic. Pe măsură ce în circulație sunt aruncați acizi organici sau anorganici tari, cu mare putere de disociere, sistemul intervine, transformându-i în săruri neutre și un acid organic slab – acidul carbonic. Acesta se elimină rapid pe cale respiratorie. Transformarea are loc prin utilizarea bicarbonaților din circulație:



$$R\text{-}H + CO_3HNa \rightarrow R\text{-}Na + CO_3H_2$$

În circulație există o cantitate de bicarbonați cunoscută sub numele de rezervă alcalină. Valoarea acesteia reprezintă capacitatea organismului de a combate tendința la acidoză și de a menține constant echilibrul acido-bazic. Între cantitatea de bicarbonați din sânge și cantitatea de acid carbonic, ambele exprimate în volume de CO_2 degajate prin descompunere, există un raport constant:

$$\frac{CO_3HNa}{CO_3H_2} = \frac{60 \text{ vol. } CO_2}{3 \text{ vol. } CO_2} = 20$$

Din această relație se poate determina pH-ul sanguin:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{CO_3H^-}{CO_2} \quad \text{(Ecuația Henderson-Hasselbach)}$$

Astfel, este de la sine înțeles de ce determinarea cantității de bicarbonați (rezerva alcalină) reprezintă un important indicator privind echilibrul acido-bazic și capacitatea de tamponare a organismului.

Valorile normale ale rezervei alcaline sunt de 45–50 volume CO_2% pentru sângele venos. Din păcate, în varianta sa originală metoda este frecvent criticată pentru lipsa unei standardizări satisfăcătoare. Datorită acestui fapt se recomandă utilizarea unor variante perfecționate;

b) *metoda micro-Astrup* combinată cu utilizarea nomogramei Siggard-Andersen reprezintă cea mai precisă tehnică disponibilă actualmente pentru determinarea pH-ului sanguin. În sângele arterial sau capilar recoltat etanș se determină direct pH-ul înainte și după echilibrarea cu două presiuni diferite de CO_2. Valorile obținute permit calculul presiunii parțiale a CO_2 în sângele subiectului, al rezervei tampon totale, precum și al excesului de bază. Utilizarea acestei determinări permite o ajustare fină și adecvată a eventualelor dezechilibre acido-bazice.

5.2.5.1. Variațiile fiziologice ale pH-ului sanguin

Având în vedere cât de reduse sunt variațiile pH-ului sanguin în condiții normale, este lesne de înțeles de ce orice abatere de la limitele citate mai sus are un rol extrem de important pentru desfășurarea normală a proceselor biochimice din organism. Se știe că orice scădere a pH-ului sub 7,3 și a rezervei alcaline sub 40 volume CO_2% echivalează cu intrarea organismului în acidoză. La pH 7,6–7,8 apare starea comatoasă, iar la 6,8 – moartea. Creșterea pH-ului peste 7,42 determină intrarea organismului în alcaloză. La pH 7,6–7,8 apare coma, iar la pH 8 survine decesul.

În condiții fiziologice există posibilitatea unor ușoare variații ale echilibrului acido-bazic, rapid compensate și fără repercusiuni asupra stării generale. Se știe că digestia gastrică, prin pierderea unei mari cantități de H^+ se însoțește de alcaloză. Digestia intestinală, prin pierderile mari de bicarbonați în sucul pancreatic și intestinal, determină o ușoară tendință la acidoză. În cursul nopții, reducerea schimburilor respiratorii și acumularea CO_2 determină acidoză de somn, mai evidentă spre sfârșitul nopții. Vârstele tinere și foarte tinere se însoțesc de o tendință spre alcaloză; pH-ul crescut la 7,4–7,42 cu o rezervă alcalină de peste 72 volume CO_2% favorizează anabolismul și procesele de creștere ale organismului. La vârstele înaintate, înrăutățirea condițiilor de hematoză pulmonară și de schimb tisular, alături de alte alterări generale ale metabolismului, determină o tendință la acidoză. Aceasta poate deveni importantă mai ales când se suprapune peste acidoză de somn. Astfel se explică de ce decesele bătrânilor au loc, de obicei, în primele ore ale dimineții, când organismul este pus în cele mai proaste condiții metabolice. Tendința la acidoză a organismului vârstnic poate fi privită și ca favorizând apariția mai frecventă a neoplasmului. Se știe că, după teoria lui Otto Warburg, cancerul ar fi determinat de devierea anaerobiotică a metabolismului.

Efortul fizic reprezintă o altă cauză de acidoză, datorită acumulării de cataboliți acizi și, mai ales, de acid lactic. Această acidoză de efort este nefavorabilă vârstelor tinere. Conform legii lui Peters – între creștere și alcalinitate se stabilește o proporționalitate directă. Datorită acestui fapt, până la vârsta de 16–18 ani se interzice practicarea eforturilor fizice grele și susținute. Prin acidoză provocată, aceste eforturi pot duce la fenomene de subdezvoltare fizică și chiar psihică.

5.2.5.2. Mecanismele menținerii echilibrului acido-bazic

Reglarea și menținerea echilibrului acido-bazic se realizează prin mecanisme fizico-chimice ce apelează la sistemele tampon sanguine și mecanisme biologice specifice anumitor organe, cum ar fi plămânul, ficatul, rinichiul, pielea etc.

a) **Mecanisme fizico-chimice (sistemele tampon):** se știe că cei doi termeni ai oricărui sistem tampon sunt reprezentați fie de un acid slab și sarea sa cu o bază puternică, fie de o bază slabă și sarea sa cu un acid tare. Sistemul tampon acționează în sensul reducerii amplitudinii variațiilor de pH. În prezența unui acid tare, sistemul tampon îl transformă în sarea corespunzătoare, formând cantități echivalente de acid slab. Fiind puțin disociabil, acesta determină o acidifiere a mediului mult redusă față de cea determinată de acidul tare.

În organism există cinci sisteme tampon importante, și anume: sistemul bicarbonat/acid carbonic; sistemul hemoglobină redusă/hemoglobinat de potasiu; sistemul oxihemoglobină/oxihemoglobinat de potasiu; sistemul fosfat monosodic/fosfat disodic; sistemul proteine acide/proteine alcaline.

Dintre mecanismele implicate în tamponarea excesului de sarcini acide, o importanță deosebită prezintă așa-zisul fenomen Hamburger. Acest mecanism presupune intervenția sistemului acid carbonic/ bicarbonat și a sistemelor hemoglobinice în scopul transformării CO_2 rezultat din arderile tisulare în bicarbonat de sodiu. Reprezentând principala posibilitate de neutralizare a acidului carbonic, precum și principala sursă de bicarbonat, fenomenul condiționează neutralizarea acizilor organici nevolatili (acid lactic, beta-oxibutiric, acetilacetic) rezultați din metabolismele intermediare. Mecanismul se bazează pe faptul că oxihemoglobina se comportă ca un acid puternic, cu capacitate mare de disociere. Prin disociere, oxihemoglobina se transformă în hemoglobină redusă, care se comportă ca un acid slab. În acest mod se realizează o variație de pH intrahematic care, prin diferențe de sarcină electrică, determină o suită de fenomene de membrană. După cum fenomenul are loc la nivel tisular sau la nivel de plămân, se vorbește despre un fenomen Hamburger direct, periferic, și un fenomen Hamburger indirect, pulmonar.

Fenomenul Hamburger direct are loc la nivel tisular (fig. 5.8). În plasma de la nivelul capilarelor tisulare pătrunde bioxidul de carbon rezultat din arderile tisulare. Ajuns în mediu apos, bioxidul de carbon se transformă în acid carbonic, care disociază în ioni bicarbonat și hidrogen ioni, ce tind să reducă pH-ul. La același nivel, plasma conține cantități importante de clorură de sodiu disociată.

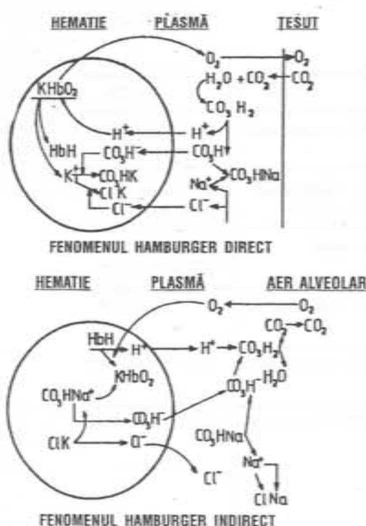


Fig. 5.8. Fenomenul Hamburger direct, periferic, și indirect, pulmonar.

Simultan are loc o trecere a oxigenului solvit din plasmă spre țesuturi. Scăderea presiunii parțiale a O_2 alături de acidifierea determinată de bioxidul de carbon degajat, precum și de temperatura crescută favorizează, la nivelul hematiei încărcate cu oxigen, disocierea oxihemoglobinatului de potasiu (principala formă de transport a oxigenului), cu eliberare de oxigen și formarea hemoglobinatului de K.

Transformarea oxihemoglobinatului de potasiu în hemoglobinat simplu de potasiu se însoțește de creșterea pH-ului de la 6,6 la 6,8. Această variație reprezintă cauza determinantă a tuturor fenomenelor ce urmează. Creșterea pH-ului intrahematic determină atragerea hidrogen-ionilor rezultați din disocierea acidului carbonic plasmatic. Aceștia pătrund în interiorul hematiei, unde deplasează K^+ din combinația cu hemoglobina și determină formarea hemoglobinei reduse. Excesul de K^+ intrahematic determină deplasarea spre interior a unei părți din ionii bicarbonat și clor din plasmă.

În interiorul hematiei se formează bicarbonatul și clorura de potasiu, în același timp, în plasmă se formează bicarbonat de sodiu din ionii bicarbonat și sodiul rezultat din disocierea a noi cantități de NaCl. Formarea bicarbonaților din acid carbonic determină scăderea presiunii parțiale a CO_2 din plasmă și duce la pătrunderea a noi cantități de CO_2, din țesuturi în plasmă. În ultimă instanță, se poate considera că în fenomenul Hamburger direct se realizează neutralizarea CO_2 rezultat din arderi, simultan cu cedarea către țesuturi a oxigenului adus de hemoglobină. În felul acesta apar, pe de o parte, cantități de bicarbonați suficiente pentru neutralizarea acizilor tari nevolatili rezultați din metabolism iar, pe de altă parte, marea majoritate a CO_2 se transportă într-o formă neutralizată spre plămâni, unde fenomenul Hamburger indirect contribuie la eliminarea sa pe cale respiratorie.

Fenomenul Hamburger indirect are loc la nivel pulmonar (vezi fig. 5.8). În capilarele pulmonare, presiunea parțială crescută a oxigenului din plasmă determină pătrunderea acestuia în hematie, unde formează oxihemoglobina. Deplasarea H^+ determină o scădere a pH-ului de la 6,8 la 6,6. Datorită acestui fapt, hidrogenul ionic și ionii de bicarbonat ies din hematie în plasmă. La acest nivel se reface acidul carbonic, care se descompune în CO_2, difuzând spre alveolă și aer. În același timp, clorura de potasiu din hematie disociază în ioni de potasiu, ce refac oxihemoglobinatul de potasiu, și ionii de clor, care ies în plasmă, refăcând clorura de sodiu.

b) **Mecanisme biologice de menținere a echilibrului acido-bazic:**

– *plămânii* intervin în menținerea echilibrului acido-bazic prin eliminarea CO_2 provenit fie din respirația tisulară, fie din tamponarea acizilor organici nevolatili rezultați din metabolismul intermediar. Această eliminare este explozivă, de 20 de ori mai rapidă decât pătrunderea O_2. Orice reducere a eliminării prin permeabilitatea scăzută a membranei alveolo-capilare sau prin căderea mobilității toracice duce la acidoze gazoase. Prin hiperventilație se realizează alcaloza gazoasă;

– *rinichii:* mecanismele renale sunt descrise la capitolul respectiv;

– *pielea,* eliminând prin transpirație excesul de sarcini acide sau alcaline, reprezintă echivalentul funcțional al unui rinichi;

– *ficatul,* prin funcția proteoformatoare, ca și prin funcțiile de oxidare a acidului lactic, de sulfo- și glucuronoconjugare a cataboliților acizi, joacă un rol extrem de important în echilibrul acido-bazic al organismului;

– *tubul digestiv* reprezintă una dintre căile de eliminare a excesului de sarcini acide sau alcaline;

– *aparatul cardio-vascular* își aduce contribuția și la acest aspect al homeostaziei generale, realizând omogenizarea și transportul sarcinilor în exces spre organele cu rol de eliminare.

5.2.5.3. **Variațiile patologice ale pH-ului sanguin**

Cunoscând principalul mecanism de formare a rezervei alcaline, precum și faptul că pH-ul sanguin este condiționat de raportul bicarbonați/acid carbonic, devine posibilă explicarea câtorva dintre mecanismele ce determină variații fiziologice și patologice ale pH-ului sanguin. Aceste variații apar fie în sensul acidozei, fie variațiile patologice ale echilibrului acido-bazic în sensul alcalozei.

Acidoza. În esență, acidozele se datorează scăderii valorii raportului bicarbonat/acid carbonic din cadrul ecuației Henderson-Hasselbach. Aceste scăderi pot apărea fie prin creșterea cantității de acid carbonic, fie prin scăderea cantității de bicarbonați. Din acest punct de vedere, acidozele pot fi gazoase sau negazoase.

– *Acidozele gazoase* apar prin acumularea CO_2 în circulație. Se întâlnesc în afecțiunile respiratorii, cu reducerea suprafeței de schimb alveolo-capilare (fibroze, bronhopneumonii). Apar, de asemenea, în afecțiuni ce se repercutează asupra dinamicii respiratorii. În cazul obezității, reducerea excursiei toracice scade posibilitatea eliminării de CO_2. O situație similară este și cea din cazul acidozei de somn.

– *Acidozele negazoase* sunt scăderi ale rezervei alcaline ce apar prin eliminarea excesivă de bicarbonați (transpirații profuze, vărsături incoercibile, diaree, insuficiență renală, fistulă biliară). În aceeași direcție acționează și consumul excesiv de bicarbonați, cu scopul de a neutraliza acizii produși în cantități mari (diabet, efort fizic).

Alcaloza. Poate fi gazoasă sau negazoasă (metabolică).

– *Alcalozele gazoase* apar în hiperventilațiile pulmonare, când se produc eliminări excesive de CO_2. Astfel de situații sunt uneori create în mod voit în cursul probei de hiperpnee voluntară, utilizată ca mijloc de activare și explorare în electroencefalograme.

– *Alcalozele negazoase* sunt de origine metabolică. Ele pot apărea, de exemplu, în hipokaliemii, când scăderea potasiului circulant face ca la nivel de tub renal distal reabsorbția sodiului să se producă exclusiv prin schimb cu ionii de hidrogen. Astfel de alcaloze pot apărea și prin aport excesiv de substanțe alcaline în alimente (regim vegetarian).

5.2.6. HEMATIILE

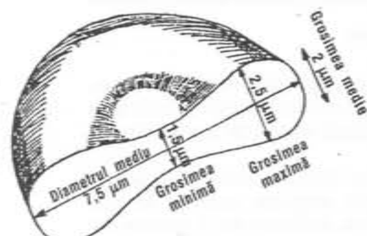
Din cei aproximativ 5–5,5 litri de sânge, aproape pe jumătate (2,3–2,5 litri) sunt reprezentați de hematii. Față de acest volum eritrocitar considerabil, restul elementelor figurate din sânge, în ciuda importantelor funcții pe care le îndeplinesc, reprezintă o fracțiune cantitativ redusă. Astfel, leucocitele circulante întrunesc un volum total de 25 ml, în timp ce trombocitele sunt neînsemnate din acest punct de vedere.

Utilizând microscopul descoperit în 1674, Anthony van Leeuvenhoock remarcă pentru prima oară prezența în sânge a unor corpusculi colorați, în formă de discuri biconcave, care, la nivel de capilare, sunt antrenați într-o circulație de tip laminar. El reușește, cu mijloacele primitive de care dispunea, să aprecieze dimensiunea lor ca fiind aproximativ a milioana parte din diametrul unui grăunte de nisip marin. Această valoare, cca 10 µm, este uimitor de apropiată de cea reală.

În 1682, Swammerdam observă și publică faptul că intestinul este perfuzat de corpusculi cu conținut lichid. Ceva mai târziu, în 1687, Malpighi descrie prezența în sânge a unor globule de „grăsime" de culoare roșie coral. Ulterior, Charles Robin le denumește hematii, de la grecescul *„haima"* (sânge).

5.2.6.1. **Date de morfologie funcțională**

Formă. Hematiile sunt elemente celulare anucleate, având forma unor discuri bi- sau uniconcave (fig. 5.9). Această formă este comparată adesea cu cea a unui biscuit de șampanie. Prezența concavității le confera o serie întreagă de avantaje funcționale, cum ar fi, de exemplu, echidistanță și suprafață de schimb maximă, asociate cu o mare rezistență la variațiile de presiune osmotică. Hematia este capabilă să treacă prin mari modificări de volum, fără ca integritatea membranei să fie periclitată.



Suprafaţa medie (SEM) = 130 µm² (120–140)
Indicele de sfericitate (IS) = 3,4 (2,4–4,2)

Fig. 5.9. Aspectul tridimensional al eritrocitelor normale (microscopie electronică stereoscan).

Eritrocitul se caracterizează, în general, printr-o plasticitate deosebită. Orice forţă de ordinul a $3 \cdot 10^8$ dyne este capabilă să-l deformeze. Astfel de forţe apar la nivelul circulaţiei capilare, unde eritrocitul ia adesea forme variate (ciupercă, paraşută etc.). Datorită acestei plasticităţi, eritrocitul poate traversa pori de 2,3–3 µm, fără a fi distrus. Această plasticitate se pierde odată cu îmbătrânirea celulei.

Tonicitatea mediului influenţează, de asemenea, forma hematiei; datorită proprietăţii acesteia de a se comporta ca un osmometru. Plasat într-un mediu hiperton, eritrocitul se retractează, devenind foarte plat. În medii hipotone el se umflă, prezentând iniţial o formă de dom şi apoi o formă sferică. Volumul său creşte până la atingerea valorii critice de hemoliză. În acest moment, în membrană apar pori de peste 100 Å diametru, prin care hemoglobina iese din celulă. După pierderea pigmentului, membrana golită îşi reia forma biconcavă, iar porii dispar. Această „fantomă celulară" a fost utilizată în studiile privind transportul transmembranar.

Alături de aceste variaţii normale, forma eritrocitului poate prezenta variaţii patologice, ce constituie elemente preţioase de diagnostic hematologic (sferocite, ovalocite, siclocite etc.) (fig. 5.10).

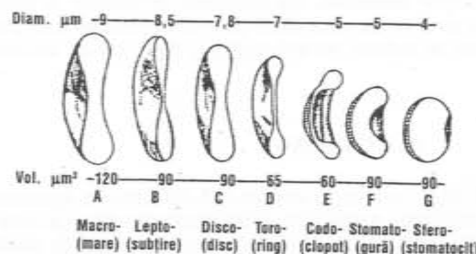


Fig. 5.10. Profile de eritrocite (după Bessis, 1972). A: Anemie pernicioasă. B: Icter obstructiv. C: Hematie normală. D: Anemie hipocromă. E: Talasemie. F: Stomatocitoză. G: Sferocitoză ereditară.

Dimensiune. Hematiile suspendate în plasmă au un diametru de 7,5–8,3 µm, care scade odată cu înaintarea în vârstă a celulei. Grosimea atinge valori de cca 1,7 µm, iar volumul eritrocitar prezintă valori de 87±5 µm³. Suprafaţa unei hematii este de 125–145 µm², ceea ce corespunde, pentru totalul hematiilor circulante, unei suprafeţe de 2 500 m² afectate proceselor de schimb gazos. În condiţii patologice pot apărea hematii de dimensiuni anormale, cum ar fi macrocitele, microcitele etc. Anizocitoza este termenul utilizat pentru a indica variabilitatea dimensiunilor eritrocitare datorită apariţiei hematiilor tinere, de dimensiuni mari.

Reprezentarea grafică a distribuţiei procentuale a diametrelor celulare (curba Price-Jones) este folosită pentru descrierea acestei variabilităţi. Predominanţa diametrelor mari trădează reacţia medulară compensatorie caracteristică în unele anemii hemolitice. Principalii indici eritrocitari sunt incluşi în tabelul 5.III.

TABELUL 5.III

Constante şi indici eritrocitari

Constantă	*Calcul*	*Valoare normală*	*Creşteri*	*Scăderi*
Volumul eritrocitar mediu (VEM)	$VEM = \frac{Ht \times 10}{E}$	80–94 µm³	94 – macrocitoză	80 – microcitoză
Hemoglobina eritrocitară medie (HEM)	$HEM = \frac{Hb \times 10}{E}$	25–32 µg	32 – când VEM este crescut	25 – anemie feriprivă severă
Concentraţia medie Hb eritrocitară (CHEM)	$CHEM = \frac{Hb \times 100}{Ht}$	32–36 g/dl masă eritrocitară	nu există	30 – anemie feriprivă
Grosimea eritrocitară medie (GEM)	$GEM = \frac{4\ VEM}{\pi (DEM)^2}$	1,7–2,5 µm	2,5 – sferocitoză	1,7 – platicitoză
Suprafaţa eritrocitară medie (SEM)	$SEM = \frac{\pi (DEM)^2}{2} + \frac{VEM}{DEM}$	120–130 µm²	120 – microcitoză	130 – macrocitoză
Indicele de culoare (Valoarea globulară — VG)	$\frac{Hb\%\ determinată}{Hb\%\ normală}$ $VG = \frac{Nr.\ hematii\ determinat}{Nr.\ hematii\ normale} = \frac{Hb\%}{E \times 2}$ (E = primele două cifre ale numărului de hematii/mm³)	0,85–1,15 µm³	0,85 – hipocromie	1,15 – hipercromie

Culoare. Privite la microscopul obişnuit, hematiile suspendate au o culoare roşie-portocalie, determinată de prezenţa hemoglobinei. Zona centrală este mai palidă, datorită grosimii reduse a celulei. La microscopul cu contrast de fază ele apar gălbui, cu o uşoară nuanţă de roşu brun.

Conţinutul în hemoglobină al hematiei nu poate fi modificat decât în sensul scăderii. Hipocromia este considerată ca reală atunci când paloarea centrală depăşeşte 1/3 din diametrul celulei. Culoarea roşie-portocalie aprinsă este caracteristică oxihemoglobinei din sângele arterial. Carbohemoglobina şi hemoglobina redusă din sângele venos au o culoare mai închisă. Carboxihemoglobina ce apare în intoxicaţiile cu oxid de carbon are o culoare roşie deschisă, în timp ce methemoglobina este roşie brună.

Structura hematiei. Element celular anucleat, hematia este formată dintr-o membrană şi un conţinut. Membrana hematică este o formaţiune bistratificată, formată din particule proteice de 80–100 Å, înglobate într-o masă lipidică. Suprafaţa externă prezintă numeroase microextruzii fine – la hematiile tinere, şi mult dezvoltate – la hematiile în curs de îmbătrânire. Suprafaţa internă prezintă numeroase particule de 70–200 Å (cca 500/µm²), precum şi filamente cu diametrul de 100 Å orientate spre citoplasmă, formând reţeaua internă descrisă clasic sub numele de stromă globulară. În ochiurile stromei se aşează hemoglobina sub forma unor particule cu diametrul de 65 Å, mai concentrate la periferie.

Numărul de hematii. În condiţii normale, numărul de hematii atinge la bărbat cifra de 5 100 000 ± 500 000/mm³ sânge, în timp ce la femeie variază în jurul valorii de 4 600 000 ± 500 000/mm³ sânge. Rolul esenţial al hematiilor în transportul de oxigen către ţesuturi justifică atenţia deosebită ce se acordă variaţiilor acestor constante.

Fără a mai discuta metodele de apreciere a cantităţii de hematii, este necesar să se insiste asupra semnificaţiei funcţionale a acestor variaţii.

Creşterile numărului de hematii pot fi de natură fiziologică sau patologică. La vârstele tinere, caracterizate printr-un consum exagerat datorită proceselor de creştere, numărul de hematii depăşeşte valorile de mai sus. În aceeaşi categorie, a variaţiilor normale, intră şi valorile mari întâlnite la sexul masculin. Viaţa la altitudine, în condiţiile unei reduceri a presiunii parţiale a O_2 atmosferic, determină

poliglobulia de altitudine. Poliglobulii de tip funcțional pot apărea și în urma efortului fizic, prin hemoconcentrație, în emoții, în stările de deshidratare. Poliglobulii patologice apar frecvent în bolile însoțite de hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiența cardiacă, tuberculoza pulmonară etc.

Scăderile numărului de hematii pot apărea, de asemenea, în condiții fiziologice sau patologice. Scăderile fiziologice ale numărului de hematii pot apărea prin hemodiluție în situația unei ingestii exagerate de apă sau la persoane ce muncesc în condiții de presiune atmosferică crescută (hiperbarism), cum ar fi minerii, chesoniștii, scafandrii. Scăderile patologice ale numărului de hematii sunt extrem de frecvente în clinica medicală. Ele pot fi de diverse cauze (hemoragii, icter hemolitic, anemii prin deficit de formare).

Viteza de sedimentare (VSH). Dacă o cantitate de sânge devenit necoagulabil prin recoltare pe soluție de citrat de sodiu este lăsată în repaus, la partea inferioară a vasului se sedimentează elementele figurate cu o viteză ce poate fi determinată prin măsurători la intervale precise. Observat încă din perioada galenică, fenomenul a trezit interesul în secolul al XVIII-lea, când s-au încercat primele explicații. Abia un secol mai târziu s-a observat corelația dintre viteza de sedimentare și numeroase stări patologice. Determinarea vitezei de sedimentare s-a răspândit ca test clinic abia în 1924, când Westergreen a standardizat metoda de determinare, ce-i poartă numele.

În cursul sedimentării se descriu trei faze: (1) faza inițială, în care viteza crește treptat, pe măsură ce hematiile se adună în agregate mari (fișicuri, rulouri); (2) faza de decantare, în care viteza de coborâre este maximă și practic constantă, corespunzând sedimentării rapide a rulourilor formate; (3) faza de coborâre lentă (sinereză), în cursul căreia viteza de coborâre scade treptat, ajungând la zero.

Sedimentarea este afectată de două procese. Primul este de ordin biologic, fiind reprezentat de formarea agregatelor de hematii în formă de rulou (fișic). Acest proces depinde de factori plasmatici și globulari. Al doilea este de natură fizică, fiind reprezentat de sedimentarea agregatelor formate.

Factorii plasmatici: dimensiunea agregatelor eritrocitare depinde în mare măsură de prezența unor proteine plasmatice. Dintre aceste proteine, unele (fibrinogenul, alfa$_2$-macroglobulinele, imunoglobulinele M, A și G, alfa$_1$-glicoproteinele), favorizând agregarea, măresc VSH. Astfel se explică accelerarea VSH în stările în care sunt crescute globulinele serice (infecții acute și cronice, boli hepatice, nefroze etc.) sau fibrinogenul (menstruație, sarcină). Pe de altă parte, albuminele inhibă formarea de rulouri. Odată adsorbite pe hematii, ele fixează la rândul lor diferiți anioni (acizi grași, lizolecitine) ce acționează asupra membranei hematice accelerând VSH abia după saturarea albuminei. Formarea agregatelor depinde de forțele de repulsie electrostatică dintre hematii. Se consideră că albuminele ar acționa mărind numărul sarcinilor electronegative, în timp ce globulinele, neutralizând această încărcare, ar favoriza sedimentarea. La aceste efecte repulsive ar contribui și constanta dielectrică a plasmei, a cărei creștere favorizează agregarea. Astfel se explică de ce creșterea vâscozității determină accelerarea VSH. Datorită calităților particulare prezentate, fibrinogenul și globulinele contribuie la vâscozitatea plasmei de 2–5 ori mai mult decât albuminele.

Factorii eritrocitari: mărimea, densitatea și, prin urmare, sedimentarea rulourilor sunt influențate de numărul, morfologia și conținutul hemoglobinic al hematiilor. VSH este invers proporțional cu hematocritul. Anizocitoza, determinând formarea de rulouri neuniforme, poate determina sedimentarea în straturi. Echinocitoza, sferocitoza, leptocitoza împiedică formarea de agregate, încetinind viteza de sedimentare, ca și în cazul hipocromiei. Reducerea numărului de grupări sialice electronegative la exteriorul membranei accelerează VSH. Este de subliniat afectarea VSH de prezența unor substanțe medicamentoase.

Metoda de determinare (tehnica Westergreen): sângele venos (0,8 ml) se recoltează pe nemâncate în 0,2 ml soluție 3,8 g% citrat de sodiu. Se aspiră amestecul într-un tub Westergreen standard (lungime: 30 cm; diametru intern: 2,5 mm), până la diviziunea 200 mm. Tubul se lasă în poziție verticală și se citește nivelul de separare la o oră și la două ore. (Valori normale: 1–3 mm/oră la bărbați; 4–7 mm/oră la femei.)

5.2.6.2. Date funcționale privind hematopoieza

Hematopoieza este procesul de formare a hematiilor necesare transportului de O_2 la nivelul țesuturilor, fenomenelor de hemostază și apărare împotriva agresiunilor de diferite cauze. Acest proces complex necesită:

1. Dezvoltarea progresivă a caracterelor structurale și funcționale specifice unei anumite serii celulare prin diferențiere și maturație.

2. Proliferarea continuă celulară în vederea menținerii în limite normale a celulelor sanguine. Producerea neîntreruptă a elementelor figurate ale seriei roșii este asigurată de un număr redus de celule din măduva hematopoietică, denumite celule stem pluripotente.

Filogenie. Pe scară animală, hemoglobina apare la paramecium. Hematiile apar la viermi. Hematiile anucleate apar la annelidae.

Ontogenie. Până în luna a V-a a vieții embrionare nu există cavități osoase. În consecință, sediul proceselor de hematopoieză suferă o deplasare în etape succesive (fig. 5.11):

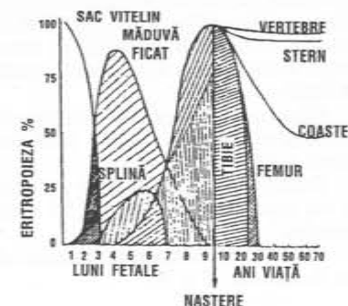


Fig. 5.11. Ontogenia eritropoiezei.

– etapa mezoblastică (0–2 luni): hematiile nucleate mari, caracteristice acestei perioade, se formează în insulele de țesut mezenchimatos de la nivelul sacului vitelin;

– etapa hepatică (2–5 luni): în această perioadă hematopoieza este preluată de ficat, splină, timus și ganglionii limfatici, care produc hematii anucleate;

– etapa medulară: începând cu luna a V-a a vieții embrionare se dezvoltă măduva osoasă roșie (hematogenă). La naștere, ea atinge o greutate de 70–80 g (ocupă în întregime cavitățile osoase) și este capabilă să preia total hematopoieza. La vârsta de aproximativ 4 ani încep să apară cantități semnificative de măduvă galbenă nefuncțională. În jurul vârstei de 18 ani, măduva roșie atinge greutatea adultă 2 500 g. Cel mult 50% din această cantitate este necesară pentru acoperirea necesarului curent de hematii. Datorită acestui fapt, transformarea treptată și reversibilă în măduvă galbenă și ulterior fibrozarea (măduvă cenușie), ce apar în cursul vieții, nu afectează esențial numărul de elemente figurate. Măduva hematogenă activă este localizată la nivel de vertebre, stern, coaste, precum și în epifizele proximale ale femurului și tibiei.

Cinetica eritropoiezei. Pornind de la celula primordială și trecând prin dezvoltarea normoblastică spre hematia adultă, seria eritrocitară reprezintă un tot unitar în dezvoltare. Totalitatea celulelor eritropoietice și a eritrocitelor adulte este privită astăzi, prin prisma unei concepții hematologice moderne și unitare, ca reprezentând un organ funcțional dispersat, dar unic. Pentru definirea sa, se utilizează larg termenul de *eritron*. Ca orice alt organ și sistem, acest ansamblu este specializat în producerea și utilizarea pigmentului respirator. Orice modificare funcțională adaptativă sau patologică apărută la nivelul unei verigi a sistemului determină reacții compensatorii de ansamblu, similare cu cele din alte organe și sisteme. Elementele celulare componente ale eritronului vor fi prezentate în ordinea cronologică a apariției lor (fig. 5.12).

a) *Celula primordială* este denumită și celulă matcă (celulă stem). Identitatea sa a fost mult discutată, criteriile morfologice de identificare nefiind bine definite. Conform teoriei uniciste, celula matcă reprezintă un element multipotențial, capabil să devină capul de serie atât în eritropoieză, cât și în leuco- sau trombopoieză. La nivel de măduvă, celulele de acest tip ar forma un *„pool"* cu două compartimente: primul

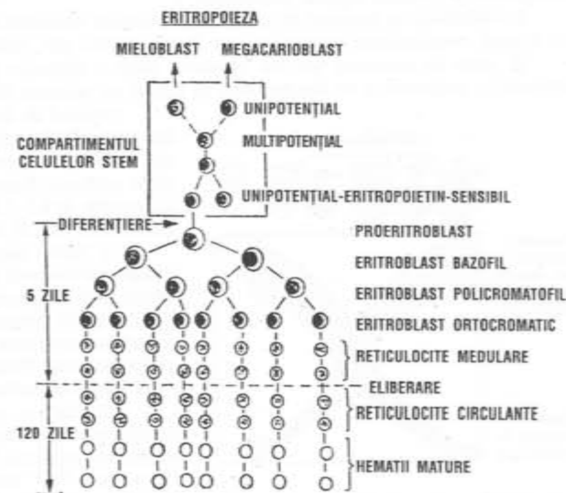


Fig. 5.12. Model dinamic de eritropoieză. Se observă compartimentul celulelor Stem și diferențierea în stadii succesive.

compartiment este format, din celule multipotenţiale, cu *turnover* lent (rezervă), iar al doilea este format din celule programate unipotenţial şi care dau naştere rapid fie seriei roşii, fie seriei albe. Programarea acestor celule este determinată de apariţia în micromediul inductor de hematopoieză a unor factori specifici (de exemplu, eritropoietina; BPA – factorul promotor de puseu secretat de macrofage; CSF – factorul stimulator de colonii).

Celulele stem latente sunt stimulate de o citokină capabilă să inducă proliferarea rapidă a acestora prin intermediul unui receptor specific (c-kit pozitiv). Ele vor da naştere la două tipuri de celule: celula stem mieloidă şi celula stem limfoidă.

Celulele stem mieloide fiind multipotente, se vor diferenţia în variate tipuri de celule progenitoare care vor urma linia de maturare în eritrocite, neutrofile, eozinofile, bazofile, mastocite, monocite şi trombocite.

Celulele stem limfoide vor genera celule progenitoare unipotente care se vor matura, transformându-se în limfocite B şi T.

5.2.6.3. Reglarea eritropoiezei

Eritropoieza moleculară se desfăşoară în trei etape: etapa de diviziune, etapa de maturare şi etapa de lansare în circulaţie.

În *etapa de diviziune*, celula stem multipotentă se divide într-un element identic şi altul precursor al seriei eritrocitare. Eritropoietina se ataşează pe celulele eritroide precursoare, pe care le stimulează să se diferenţieze şi să prolifereze, înmulţindu-se, pentru a da naştere proeritroblastului, prima celulă a seriei eritrocitare (fig. 5.13).

Proeritroblastul este o celulă mare, intens bazofilă, cu nucleul de dimensiuni mari. În etape succesive, proeritroblastul se multiplică, producând doi eritroblaşti bazofili, ce vor da naştere eritroblastului policromatofil formator de hemoglobină de către ARN în exces. Din diviziunea eritroblastului policromatofil provin doi eritoblaşti oxifili (acidofili), care conţin mari cantităţi de hemoglobină. Eritroblaştii oxifili îşi pierd nucleul, transformându-se în reticulocite (eritrocite tinere) fără diviziune celulară. Acestea continuă să sintetizeze hemoglobină şi prezintă mişcări amoebiene.

Reticulocitele se desprind de prelungirile celulelor reticulare centrale şi stabilesc contacte strânse cu faţa externă a endoteliului capilar, pe care îl vor traversa spre lumenul capilar.

În *etapa de maturare*, are loc reducerea până la dispariţie a dimensiunilor nucleului şi creşterea progresivă a conţinutului de hemoglobină în paralel cu scăderea ARN ribozomal.

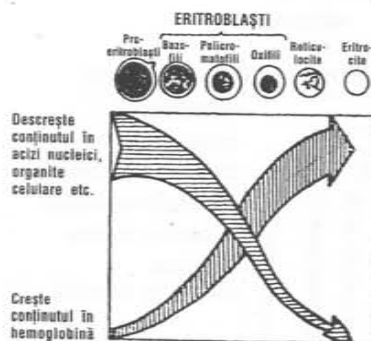


Fig. 5.13. Evoluţia histo-chimică a precursorilor eritrocitari în cursul eritropoiezei.

Procesul de lansare se realizează prin mişcări active denumite citodiabază. După 24–48 de ore de la lansarea reticulocitelor în circulaţie, are loc maturarea şi transformarea lor în eritrocite. Reticulocitele se găsesc în sângele circulant în proporţie de 0,5–1,5%. Durata medie de viaţă a eritrocitelor mature este de 120 de zile.

La rândul lor, celulele suşe precursoare de celule hematopoietice sunt reglate de către un factor de creştere a celulei stem în configuraţie cu citokinele IL-3, IL-4, IL-6, IL-11 şi IL-12. Efectul maxim asupra receptorului coloniilor de celule precursoare apare după 24 de ore. Unii hormoni neuro-endocrini (hormonul de creştere, prolactina) influenţează direct sau indirect factorii de creştere hematopoietici.

Inhibitori ai creşterii celulelor hematopoietice sunt interferonii alfa, beta şi gamma, prostaglandinele, factorul de necroză tumorală (TNF alfa) şi unele chemokine. Familia de proteine TGF beta (factorul de creştere tumorală beta) are, de asemenea, o mare capacitate de reglare a hematopoiezei atât în sens activator, cât şi în sens inhibitor.

De fapt, hematopoieza este reglată de echilibrul existent între semnalele activatoare şi, respectiv, inhibitorii ale creşterii celulelor hematopoietice. Rolul cel mai important în proliferarea liniei celulare eritrocitare revine eritropoietinei.

Menţinerea echilibrului între elementele eritrocitare lansate în circulaţie şi cele distruse se realizează prin mecanisme complexe nervoase şi umorale de reglare. Excitatul fiziologic al autoreglării eritropoiezei este nivelul presiunii parţiale a oxigenului de la nivelul ţesuturilor. Când presiunea oxigenului scade, realizându-se hipoxia, apare poliglobulia ca urmare a lansării în circulaţie a unui număr mai mare de reticulocite de către eritropoietină.

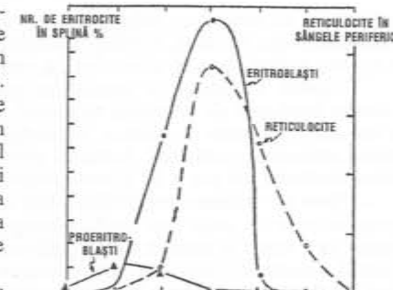


Fig. 5.14. Efectul eritropoietic al unei injectări unice de eritropoietină pe o splină de şoarece, inactivată din punct de vedere eritropoietic prin hipertransfuzie prealabilă (după Filmanovicz, 1961).

Eritropoietina este o glicoproteină acidă hormonală, cu greutate moleculară de 34 000 de daltoni (34 kDa), alcătuită din 166 de aminoacizi. Gena care codează sinteza precursorului eritropoietinei este situată pe cromozomul Z. Sinteza are loc îndeosebi la nivelul celulelor granuloase ale aparatului juxtaglomerular renal (90%). În afara rinichiului, ficatul asigură 5–10% din secreţia bazală a eritropoietinei mai ales în cursul vieţii fetale şi la nou-născut. Situri de legare specifică pentru eritropoietină se găsesc în tumori cerebrale umane, hemangioame şi meningioame, alături de splină, placentă şi glomusul carotidian (fig. 5.14).

Mecanismul de acţiune a eritropoietinei are la bază prezenţa unei proteine receptoare la suprafaţa eritroblaştilor prevăzută cu proprietăţi activante ale cuplului adenilat ciclază-cAMP-Ca^{2+}. Un oarecare grad de activare a eritropoiezei apare chiar de la stagiul de stimulare a celulelor suşe (primitive). Prin acest mecanism, eritropoietina exercită un efect mitogen, stimulând proliferarea şi diferenţierea progenitorilor eritroizi imaturi. Astfel, eritropoietina asigură ajustarea producţiei de eritrocite în funcţie de necesităţile în oxigen ale organismului (valorile fiziologice serice variază între 6-30 mU/ml). În absenţa eritropoietinei, proeritroblaştii şi eritroblaştii suferă un proces de moarte celulară programată (apoptoză). În condiţiile anemiei acute apar concentraţii crescute ale eritropoietinei plasmatice, în funcţie de severitatea hipoxiei.

Biosinteza eritropoietinei are la bază efectul direct al deficitului de oxigen tisular asupra celulelor producătoare ale acesteia. Detecţia presiunii oxigenului este realizată de către o hemoproteină de la suprafaţa celulelor producătoare de eritropoietină, cu rol de senzor al nivelului oxigenării tisulare (fig. 5.15).

Alături de mecanismul umoral şi în strânsă legătură cu acesta este mecanismul nervos. Secţionarea măduvei spinării în regiunea cervicală diminuează răspunsul eritrocitar la hipoxie, ca urmare a întreruperii legăturilor dintre centrii nervoşi superiori şi organele efectoare. Hipoxia tisulară ca stimul fiziologic al eritropoiezei ar acţiona fie direct asupra unor grupe neuronale centrale, fie indirect, prin intermediul receptorilor de la nivelul zonei sino-carotidiene şi cardio-aortice.

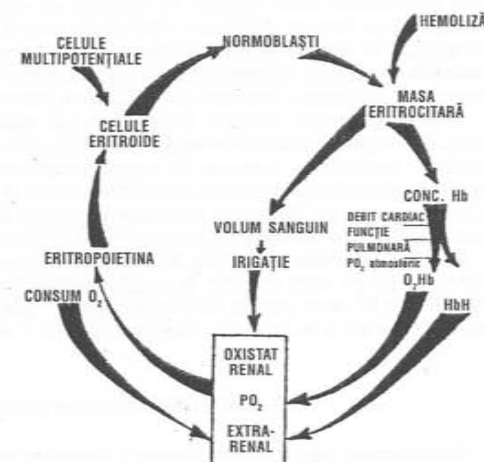


Fig. 5.15. Reglarea eritropoiezei în funcţie de necesarul de oxigen.

S-a demonstrat existenţa a două mecanisme realizabile în condiţii de hipoxie. Primul este reflex şi foloseşte drept cale aferentă chemoreceptorii sino-carotidieni şi nervul Hering, în timp ce calea deferentă este reprezentată de măduva spinării şi nervii simpatici. Centrii hipotalamusului posterior provoacă reticulocitoză, distrugerea acestuia atenuează reacţia eritrocitară la hipoxie.

Cel de-al doilea mecanism de răspuns la hipoxia cerebrală este neuro-umoral. Spre deosebire de precedentul, acesta persistă după denervarea zonelor reflexogene, întrucât hipoxia excită şi direct centrii vegetativi superiori.

Compoziţia hematiei. Hematia conţine:

- apă: reprezintă 60% din conţinutul hematic;
- hemoglobină: formează 34% din reziduul hematic;
- lipide: reprezintă 0,7% din reziduul uscat, sau 5,1 mg/ml masă eritrocitară. Din această categorie fac parte: fosfolipide – 2,98 mg, plasmalogen – 0,56 mg, colesterol – 1,20 mg şi acizi graşi – 2,01 mg/ml masă eritrocitară;
- proteine: reprezintă 10% din reziduul uscat. Hematia conţine, printre altele, 5–7 μmol aminoacizi liberi/ml, 4 μmol uree/ml, precum şi cantităţi apreciabile de nucleotide;
- glucide: formează 0,5% din reziduul uscat, sunt reprezentate de glucoză – 3,7 μmol/ml şi acid lactic 7,8 μmol/ml;
- săruri minerale: ating concentraţia de 307 mEq%, din care Na^+ – 21 μmol/ml, K^+ – 155 μmol/ml, Cl^- – 78 μmol/ml, Ca^{2+} – 2 μmol/ml etc.

5.2.6.4. Sinteza hemoglobinei

Prin rolul său de pigment respirator, hemoglobina reprezintă compusul ce asigură funcţia majoră a eritrocitului – transportul de gaze. În condiţii normale, concentraţia pigmentului atinge valori de 16 g/dl sânge pentru bărbaţi şi 14 g/dl la femei. Aceasta revine în medie la valori de 29 μg/hematie sau 34 g la 100 ml masă hematică.

Din punct de vedere chimic, hemoglobina este o cromoproteină cu greutatea moleculară de 68 000. Molecula sa globulară este formată din patru subunităţi, fiecare cu Mr de 17 000. Fiecare unitate este formată dintr-o grupare prostetică, *hem*, fixată pe câte o grupare polipeptidică aparţinând proteinei purtătoare, denumită *globină* (fig. 5.16).

Hemul joacă rol de grupare prostetică şi pentru mioglobină, catalază, peroxidază, triptofan pirolază. Din punct de vedere chimic, este format dintr-un atom de fier (Fe^{2+}) fixat în centrul unui nucleu tetrapirolic – acelaşi ca pentru clorofilă şi vitamina B_{12}. Pe acest nucleu se află substituite în poziţia beta 8 reziduuri: 4 metil, 2 propionat şi 2 vinil. Pirolii sunt legaţi între ei prin punţi meten (C–CH=C). În felul acesta, se formează un sistem ciclic conjugat, în care legăturile duble asigură stabilitatea prin rezonanţă a sistemului, determinând, de asemenea, şi culoarea roşie.

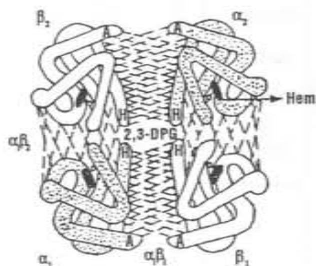


Fig. 5.16. Tetramerul de hemoglobină şi legăturile necovalente dintre catene (după Vîlcu, 1977).

În cazul oxihemoglobinei, absorbţia spectrofotometrică are loc în lungimile de undă de 376 şi 540 nm (secundare), banda principală fiind situată între 412 şi 415 nm (banda principală Soret). Ionul de Fe^{2+} se fixează în planul nucleului prin patru legături de conjugare cu azotul pirolic. Perpendicular pe acest plan, deasupra şi dedesubt se mai formează două legături, dintre care prima fixează Fe^{2+} de azotul reziduului histidinic al polipeptidului globinic corespunzător. A doua legătură, orientată în sens opus, rămâne liberă în cazul dezoxihemoglobinei sau fixează oxigenul molecular în cazul oxihemoglobinei.

Sinteza hemului. Calea sintezei hemului (fig. 5.17) este relativ bine cunoscută în urma cercetărilor întreprinse în ultimii 35 de ani. Procesul se desfăşoară în şapte etape succesive.

1. *Formarea succinil coenzimei A (SucCoA)* provine mai ales din ciclul Krebs.

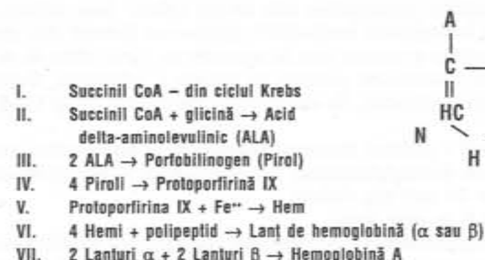


Fig. 5.17. Etapele sintezei hemului şi hemoglobinei.

2. *Acidul delta-aminolevulinic (ALA)* se formează în prezenţa ALA sintetazei, cu participarea fierului ca activator. Plecând de la precursor (SucCoA), reacţia trece printr-o etapă intermediară (acid alfa-amino-beta-cetoadipic) rapidă.

3. *Porfobilinogenul (PBG)* apare prin condensarea a două molecule ALA, formând nucleul pirolic sub acţiunea ALA dehidrazei.

4. *Uroporfirinogenul (UPG)* reprezintă nucleul tetrapirolic al hemului. Apar trei izomeri, din care doar izomerul III este utilizat în continuare. Se formează din patru molecule de PBG sub acţiunea unei PBG dezaminaze. UPG în exces se elimină sub formă de uroporfirină urinară.

5. *Coproporfirinogenul (CPG)* apare prin procese de decarboxilare a UPG III. Excesul se elimină, de asemenea, urinar, sub formă de coproporfirină.

6. *Protoporfirina IX (PP IX)* reprezintă forma definitivă a nucleului tetrapirolic, format sub acţiunea unei oxidaze asupra CPG III.

7. *Inserţia fierului* în centrul PP IX reprezintă etapa finală a sintezei. Se realizează cu participarea ferochelatazei.

Reglarea sintezei hemului. Sinteza hemului este o reacţie unidirecţională, cu două trepte limitante, dintre care cea principală este sinteza acidului delta-aminolevulinic din SucCoA.

Treapta limitantă secundară a lanţului sintetic este etapa sintezei porfobilinogenului (PBG). Controlul vitezei de sinteză este realizat prin produsul final – hemul – care, acumulându-se, exercită efecte inhibitoare la nivelul ambelor trepte limitante. Mecanismul intim al acestui control are substrat genetic, cu participarea sistemului genă operatoare/genă reglatoare.

Sinteza globinei. Structura globinei a fost descrisă, în 1958, de Ingram şi Schroeder. Proteina are o structură dimerică, fiind formată în condiţii normale din două perechi de polipeptide. Se descriu două lanţuri alfa, cu câte 141 de aminoacizi, şi două lanţuri beta, cu câte 146 de aminoacizi. Modificarea secvenţei aminoacidice determină apariţia lanţurilor de tip gamma (146 de aminoacizi, din care 37 diferiţi faţă de tipul beta), delta (146 de aminoacizi, din care 10 diferiţi) sau epsilon. După datele lui Perutz, proteina este dispusă spaţial în alfa helix. Ea se caracterizează prin prezenţa legăturilor imidazol, în poziţiile 63 şi 92.

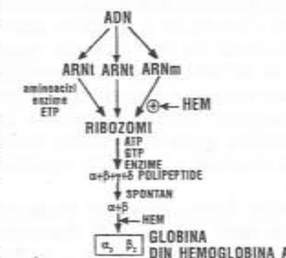


Fig. 5.18. Mecanismul sintezei globinei normale.

Sinteza are loc la nivel ribozomal, unde se formează lanţurile polipeptidice alfa, beta, gamma şi delta. Procesul este controlat de acizii nucleici pe căile obişnuite ale sintezei proteice. Lanţurile alfa şi beta se dimerizează spontan. Cei doi dimeri (alfa$_2$, beta$_2$) formează, în prezenţa hemului, globina caracteristică hemoglobinei A, normală la adulţi (fig. 5.18).

Alături de hemoglobina tip A, în care globina are formula dimerică alfa$_2$ beta$_2$, s-au mai descris în condiţii normale tipurile: A_1, A_2, A_3. Tipul A_2 are formula alfa$_2$ gamma$_2$ şi apare la 2,5% din normali. Tipul A_3 apare la vârste înaintate şi se pare că are lanţurile

beta modificate. În cursul vieții intrauterine, hemoglobina este de tip diferit. S-au descris, astfel, o hemoglobină fetală și una embrionară, în hemoglobina fetală (HbF), globina are formula alfa$_2$ gamma$_2$. Ea formează 80% din hemoglobina nou-născutului și persistă doar în proporție de 1% la vârsta de un an, după care dispare. Pigmentul de acest tip are o capacitate crescută de stocare a oxigenului. Persistența sa, frecventă la rasa neagră, determină apariția thalasemiei. În hemoglobina embrionară de tip U sau Gowers, formula globinei este alfa$_2$ epsilon$_2$.

Orice abatere de la structura normală a globinei determină formarea unor hemoglobine anormale ce stau la baza unei vaste patologii eritrocitare (hemoglobinopatii). S-a descris până în prezent un mare număr de hemoglobine anormale, din care peste 84 sunt bine definite.

În general, hemoglobinopatiile pot fi de două tipuri:

– hemoglobinopatii calitative: hemoglobinele din acest grup sunt anormale prin modificarea secvenței aminoacizilor într-un lanț normal. Acesta este cazul hemoglobinei de tip S, în care acidul glutamic este substituit cu valina. Boala este cunoscută sub numele de siclemie, sau drepanocitoză. O altă formă este hemoglobina C, în care acidul glutamic este substituit cu lizina;

– hemoglobinopatiile cantitative sunt determinate de absența totală a unui lanț polipeptidic normal (exemplu, thalasemia tip beta).

5.2.6.5. Circuitul fierului în organism

Asigurând prin prezența sa unitatea și funcționalitatea moleculei de hemoglobină, fierul reprezintă un microelement esențial proceselor vitale. Cantitatea totală de fier din organism atinge valori de 4±0,5 g.

Această cantitate se compartimentează astfel (fig. 5.19):

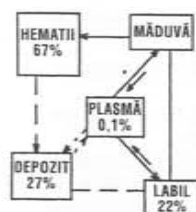


Fig. 5.19. Distribuția fierului în organism.

– *fierul hemoglobinic* reprezintă 67% din totalul fierului din organism (2,5–3 g). Hemoglobina conține cca 0,34 g Fe^{2+}, iar 1 ml hematii conține 1 mg Fe^{2+};

– *fierul de depozit* reprezintă cca 27% din total (1 gram). Depozitarea se realizează sub două forme diferite: feritină și hemosiderină. Feritina este o combinație hidrosolubilă în care hidroxidul feros $[Fe(OH)_2]$ se fixează pe o proteină purtătoare (apoferitină). Hemosiderina este, de fapt, feritină parțial hidrolizată și prin aceasta insolubilă;

– *fierul mioglobinic* reprezintă 3,5% din total. În mioglobină, Fe^{2+} se află inclus sub formă de hem, înconjurat de o buclă formată din 150 de aminoacizi;

– *compartimentul labil* este reprezentat de Fe^{2+} aflat în curs de a traversa membrana normoblaștilor. Cantitatea de Fe^{2+} aflată în acest compartiment este de 0,08 g (2,2%);

– *fierul din enzimele oxidative* asigură desfășurarea activității acestora și reprezintă 0,2% din total, sau 0,008 g;

– *fierul plasmatic* este forma mobilă a fierului care, având un *turnover* de 24 de ore, reprezintă forma de deplasare a fierului de la zonele de absorbție spre cele de depozitare, utilizare, excreție. În plasmă, fierul circulă sub formă de Fe^{3+} fixat pe transferină. Aceasta este o beta-globulină alungită, cu greutatea moleculară de 80 000. La cele două extremități se fixează resturile glicoproteice globulare ce captează Fe^{3+}. În 100 ml ser sanguin se găsesc 200 mg apoferitină, conținând 100 μg de Fe^{3+}. Apoferitina există în 90 de variante moleculare diferite, determinate genetic.

Necesitățile legate de utilizarea fierului la nivel de măduvă hematogenă și alte țesuturi determină o permanentă circulație a fierului în organism. Acest circuit se desfășoară în etape succesive, prezentate în continuare.

Absorbția fierului. Necesarul minim de fier variază în funcție de vârstă, sex și stare fiziologică: sugari – 10 mg/24 h; copii – 5 mg/24 h; femei tinere – 20 mg/24 h; femei gravide – 30 mg/24 h; femei după menopauză – 10 mg/24 h; bărbați – 10 mg/24 h (fig. 5.20).

Aceste cantități de fier sunt furnizate prin alimente. Un regim alimentar obișnuit aduce un aport de 10–20 mg/24 h. Pregătirea alimentelor în vase de fier poate aduce un mic surplus. În alimente, fierul apare

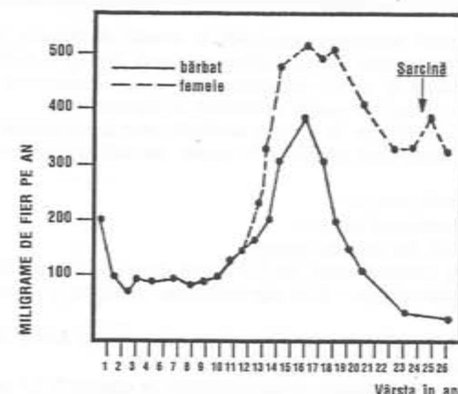


Fig. 5.20. Nevoile anuale de fier după vârstă și sex (după Wintrobe, 1961).

sub formă de săruri, complexe aminoacidice și compuși de hem. Absorbția fierului din alimente se desfășoară la nivel de intestin subțire, fiind maximă la nivelul mucoasei duodenale. Ea se realizează prin transport activ. Fierul trivalent din alimente este redus în forma bivalentă și apoi transportat prin membrana celulei intestinale. În interiorul celulei are loc oxidarea Fe^{2+} din nou în Fe^{3+}. O bună parte din acest fier se combină reversibil cu apoferitină, produsă de ribozomii celulei intestinale, formând feritina și rămânând depozitată în celulă. În funcție de necesitățile organismului, feritina se poate desface, eliberând Fe^{3+}, care trece în circulație, formând transferină circulantă. Excesul de transferină neutilizat în circulație poate fi captat de celula intestinală, care îl depozitează (fig. 5.21).

Compușii de hem aflați în alimente fie sunt trecuți ca atare din tubul digestiv în circulație, fie sunt în prealabil degradați, eliberând Fe^{2+}, care este captat de celula intestinală.

Absorbția fierului este modulată prin intervenția a o serie de factori. Dintre aceștia mai importanți sunt:

– *conținutul în Fe^{2+} al organismului:* supraîncărcarea cu Fe^{2+} împiedică evacuarea în sânge a metalului absorbit și fixat sub formă de feritină în celula intestinală. Eliminarea excesului creat are loc prin procesul de descuamare a epiteliului intestinal. Excesul de fier plasmatic trece în celula intestinală, unde se fixează. O ultimă cale de purjare a organismului în aceste condiții este reprezentată și de trecerea macrofagelor încărcate cu fier din țesutul interstițial în lumenul intestinal. În condițiile unui deficit de fier, celula intestinală nu mai reține depozite de feritină și are loc trecerea rapidă din intestin în torentul circulator;

– *secreția gastrică* favorizează absorbția fierului, reducându-l din forma trivalentă în cea bivalentă. S-a descris în secreția gastrică și prezența unui compus activ, denumit gastroferitină, care ar reduce absorbția fierului. Ar exista și un compus cu rol de activare a absorbției, dar a cărui natură nu este precizată;

– *funcția hepatică și cea pancreatică* joacă un rol în absorbția fierului având în vedere că unele afecțiuni cronice la acest nivel măresc absorbția. Secreția biliară acționează în același sens activator;

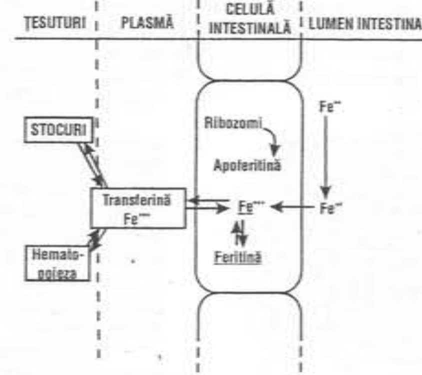


Fig. 5.21. Absorbția intestinală a fierului.

– *compoziția alimentelor:* regimurile alimentare bogate în oxalați, fitați, fosfați reduc absorbția fierului prin formare de complexe inerte. Dimpotrivă, alimentele bogate în vitamină C, lactat sau piruvat, favorizează absorbția prin acțiunea lor reducătoare. Cantitățile moderate de alcool determină îmbunătățirea absorbției prin activarea secreției gastrice;

– *hipoxia tisulară* și *anemia* măresc și ele absorbția fierului printr-un mecanism încă neprecizat.

Transportul fierului. Circulația fierului în organism (fig. 5.22) poate fi considerată un sistem închis, în care pierderile de fier prin eliminare sunt reduse la minimum. Odată absorbit, un ion de Fe^{2+} poate circula câteva luni înainte de a fi eliminat. Această circulație începe la nivel de absorbție de unde, sub formă de transferină, fierul este transportat în măduva roșie. Aici, el este preluat de normoblaști, în vederea sintezei de hemoglobină. Fixat ulterior în eritrocitul adult, Fe^{2+} circulă până în momentul hemolizei, când hemoglobina este captată de celulele fagocitare ale reticulului endotelial. Prin degradarea pigmentului, Fe^{2+} este redat plasmei sub formă de transferină reutilizabilă (fig. 5.23). Cedarea fierului din transferină are loc prin fixarea temporară a proteinei purtătoare pe normoblast. După aceasta, transferina revine în plasmă gata pentru reutilizare. Până și reticulocitul, în care sinteza hemoglobinei este aproape completă, rămâne încă apt să fixeze 25 000–50 000 de molecule de transferină/minut. Absența congenitală a proteinei poate determina o anemie feriprivă. Există și părerea că transferina ar ceda fierul celulei centrale a insulei normoblastice, care îl transformă în feritină. Ulterior, normoblaștii „sugari" ar prelua fierul cedat de celula centrală, prin rafeocitoză.

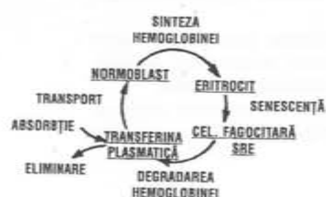


Fig. 5.22. Circuitul fierului în organism (schematic).

Fixarea și utilizarea fierului în normoblaști. Normoblastul reprezintă etapa următoare în circuitul fierului din organism. Ajuns în normoblast, fie sub formă de feritină cedată de celula reticulară, fie din transferina plasmatică, fierul este depozitat sub formă de feritină. La nivelul mitocondriilor, feritina este scindată, eliberând ionii de Fe^{2+} necesari sintezei de hemoglobină.

Sistemul reticulo-endotelial. Macrofagele acestui sistem repun în circulație Fe^{2+} din hemul degradat. Din acest fier, 40% reapar în hematii la 12 zile după hemoliză, iar la 120 de zile reapar 60% din rest. Restul de 40% este stocat în macrofage pentru perioade depășind 140 de zile.

Excreția fierului. Eficacitatea sistemului de conservare nu permite în 24 de ore eliminarea unei cantități de fier mai mari de 10% din conținutul total al organismului. Dintre căile de eliminare, cea mai importantă este cea digestivă. Prin materiile fecale se pierde zilnic cca 1 mg de fier, cantități mai reduse se pierd prin exfolierea pielii și urină. Lactația, atunci când se produce, determină pierderi de cca 1 mg/zi. Eliminări au loc și prin hemoragiile menstruale.

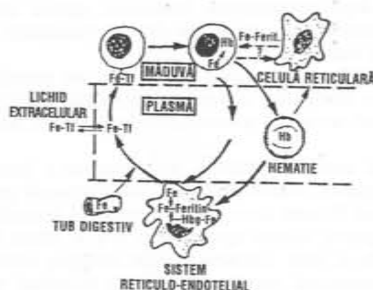


Fig. 5.23. Circuitul metabolic al fierului. Tf, transferină. Hb, hemoglobină.

5.2.6.6. Factori cu rol catalitic în sinteza hemoglobinei

Alături de Fe^{2+}, care îndeplinește rol catalitic și de substrat, sinteza normală a hemoglobinei necesită și prezența unui număr de factori cu rol stimulator, catalitic. Dintre acești factori mai importanți sunt:

– *cuprul:* organismul necesită zilnic cca 2 mg Cu, în vederea absorbției fierului, pentru întreținerea viabilității hematiilor și desfășurarea normală a funcției hematopoietice;

– *cobaltul:* deprivarea de Co, observată la om în unele zone din Noua Zeelandă, determină avitaminoza B_{12} și anemia consecutivă;

– *nichelul:* în calitate de inhibitor al fermenților respiratori, Ni induce stări de ușoară anoxie celulară, necesare pentru a stimula secreția bazală de eritropoietină în vederea unei hematopoieze active. Se pare că și Co ar acționa parțial în această direcție;

– *acidul clorhidric gastric:* acționează indirect prin reducerea Fe^{3+} în Fe^{2+};

– *acidul folic:* cunoscut și sub numele de factor antianemic extrinsec, se află în alimente sub formă conjugată. Deconjugarea sa are loc în momentul absorbției intestinale. La nivel de țesuturi, acidul folic este redus succesiv, în prezența vitaminei C și a homocisteinei, la acid dihidrofolic și apoi acid tetrahidrofolic, din care se formează acidul folinic, ce reprezintă forma finală, activă. Acidul folinic intervine în sinteza purinelor (mai ales ADN), precum și în sinteza histidinei. În acest mod s-ar produce participarea acidului folinic în procesul de maturație. Absența sa ar determina apariția anemiilor megaloblastice;

– *vitamina B_{12}:* denumită și factor antianemic extrinsec Castle sau ciancobalamina, vitamina este necesară în cantități de 1 µg/24 de ore. Absorbția vitaminei are loc la nivelul receptorilor specifici din ileonul inferior. La acest nivel, vitamina străbate mucoasa doar dacă se combină în prealabil cu o mucoproteină de origine gastrică, numită factor antianemic intrinsec Castle. Deficitele de absorbție apar în anaclorhidrii, gastrectomii, botriocefaloză etc. Ajunsă în sânge, ciancobalamina circulă fixată pe o globină transportoare. La nivel de țesuturi, ea acționează stimulând sinteza de *novo* a grupărilor metil, metabolizarea acidului folic în acid folinic, sinteza ADN și ARN. Deficitul determină degenerări în sistemul nervos și defecte de maturizare în seria eritrocitară, cu apariția unor megaloblaști și anemie consecutivă;

– *vitaminele C, PP, B_6* reprezintă factorii necesari proceselor de hematopoieză și activității enzimelor din eritrocitul adult.

5.2.6.7. Funcțiile membranei eritrocitare și ale eritrocitului

Funcțiile sintetice și metabolice ale hematiei depind de integritatea funcțiilor membranei eritrocitare. Dintre aceste funcții mai importante sunt:

– *permeabilitatea selectivă:* membrana hematică poate fi traversată de apă, CO_2, anioni mici (Cl^-, PO_4^{3-}, CO_3H^-), H^+, uree și glucoză. Ea este impermeabilă la proteine și intermediari metabolici fosforilați. Încărcarea electropozitivă a porilor membranei nu îngăduie trecerea cationilor (K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}). Schimburile ionice sunt asigurate prin mecanisme de transport activ;

– *rezistența globulară:* datorită permeabilității selective a membranei sale, hematia se comportă ca un osmometru foarte sensibil. Orice creștere a presiunii osmotice a mediului determină ieșirea apei și contractă hematia. Scăderile presiunii osmotice determină acumularea de apă și turgescența hematiei. Membrana hematică are o rezistență deosebită la aceste variații de volum. Investigarea acestei rezistențe globulare prin diferite metode aduce importante informații privind capacitatea funcțională a hematiei. În mod obișnuit se utilizează testul rezistenței osmotice globulare, în cursul căruia se determină concentrația la care începe hemoliza unei suspensii de hematii (rezistența globulară minimă = 0,48 g%) și concentrația la care hemoliza este totală (rezistența globulară maximă = 0,28–0,33 g%). În condițiile în care rezistența globulară scade mult (sferocitoza ereditară), hemoliza începe și devine totală la concentrații mult crescute;

– *funcția metabolică:* la nivelul membranei hematice au loc procese esențiale pentru regenerarea și energetica sa, cum ar fi, de exemplu, fosforilarea ADP sau sinteza unor lipide.

Funcția de transport a eritrocitului: prin hemoglobina conținută, eritrocitul transportă O_2 necesar și o parte din bioxidul de carbon rezultat din arderile tisulare. Oxigenul este transportat sub formă de oxihemoglobină. Un gram de hemoglobină poate fixa 1,34 cm^3 oxigen. Cele 16 grame de hemoglobină conținute în 100 cm^3 sânge pot transporta 20,5 cm^3 oxigen. Bioxidul de carbon este transportat sub forma carbamatului de hemoglobină. Intoxicațiile cu substanțe oxidante (nitriți, nitrați) sau CO afectează această capacitate de transport, determinând apariția unor compuși stabili ai hemoglobinei cu oxigenul atomic (methemoglobina) sau oxidul de carbon (carboxihemoglobina) (vezi capitolul de fiziologie a respirației).

5.2.6.8. Degradarea eritrocitelor. Hemoliza fiziologică

Așa cum s-a mai menționat, durata de viață a hematiilor este de cca 120 de zile. Această valoare a fost determinată cu ajutorul hematiilor marcate izotopic cu ^{51}Cr, ^{32}P, ^{3}H.

Distrugerea hematiilor sau hemoliza fiziologică se desfășoară la trei niveluri: în splină, în ficat și în circulația generală.

Splina este sediul procesului de eritrocatereză. Organul este un sistem de sechestrare vasculară a hematiilor modificate. Sistemul este extrem de sensibil, permițând fixarea hematiilor cu modificări minime. Din arteriolele mici, hematiile trec în zona marginală, formată din pulpa albă. Celulele reticulo-endoteliale de la acest nivel formează un filtru mecanic care încetinește progresia hematiilor lezate. Intrând apoi în pulpa roșie, majoritatea hematiilor trece prin vasele sinusale căptușite cu celule macrofage. O mică parte (1–2%) trece prin sistemul cordal, format din capilare înguste (3 µm diametru) care comunică cu sinusurile prin discontinuități ale membranei bazale. Consecința acestor particularități structurale este faptul că, în splină, hematiile circulă extrem de lent. Pentru cele modificate, staționarea este foarte îndelungată, ele fiind practic sechestrate. Prin procesul de îmbătrânire, hematia suferă o serie de modificări, dintre care mai importante sunt creșterea consumului de oxigen, reducerea proceselor de glicoliză și un proces de deshidratare prin pierderea potasiului intracelular. Deshidratarea determină scăderea plasticității și favorizează în consecință sechestrarea. În aceste condiții, hematiile sunt expuse unui mediu cu pH scăzut și cu cantități reduse de glucoză. Nutriția și viabilitatea celulei sunt alterate și prin fenomenul de spumare a plasmei, a cărei vâscozitate este crescută. Toate aceste condiții determină distrugerea celulelor fragilizate prin îmbătrânire și permite atacarea lor de către macrofage.

Procesele de hemoliză splenică sunt influențate și de activitatea unor factori umorali secretați la acest nivel. S-a descris astfel o hemolizină (lizolecitină), care participă la distrugerea membranei hematice. Ungar a descris prezența a două splenine: splenina A – cu rol în creșterea rezistenței globulare, și splenina B – cu efect hemolizant.

Ficatul este capabil să distrugă doar hematiile cu vicii evidente de conformație. Totuși, rolul său în hemoliză este extrem de important, datorită faptului că din sângele debitat de inimă 55% trec prin ficat, în timp ce numai 5% prin filtrul splenic.

Circulația generală: unele hematii fragilizate și extrem de deformate prin îmbătrânire pot fi distruse și în momentul trecerii prin diverse paturi capilare, ca urmare a acțiunii forțelor hidrodinamice ce pot depăși capacitatea de rezistență globulară.

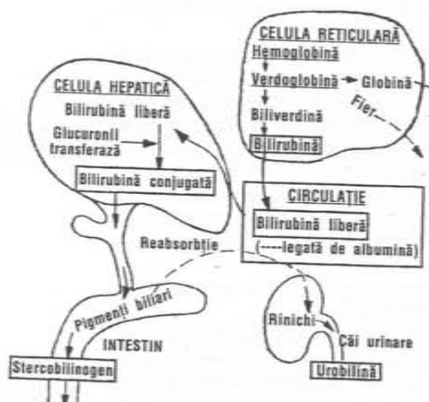


Fig. 5.24. Ciclul produșilor de degradare a hemului [după Bernard și colab., 1971 (modificată de Vîlcu, 1977)].

Pigmentul eliberat din hematiile distruse este captat de celulele macrofage ale sistemului reticuloendotelial. Hemoglobina se transformă în coleglobină, care, prin pierderea Fe^{2+}, trece în biliverdin-globină (fig. 5.24). Pierzând globina, aceasta se transformă în biliverdină, care este redusă apoi în biliverdină prehepatică.

La nivelul ficatului, aceasta suferă un proces de glucurono- sau, eventual, sulfoconjugare, fiind transformată în bilirubină hepatică, care stă la originea pigmenților biliari (pentru detalii vezi și capitolul de fiziologie digestivă).

Hemoliza este favorizată și declanșată de prezența unor anomalii ale membranei, ale hemoglobinei, precum și de acțiunea unor factori fizici extrinseci.

Anomaliile membranei eritrocitare: din această categorie fac parte:

– alterările de formă și plasticitate deja discutate în cele de mai sus;

– modificările de permeabilitate pentru cationi, care pot apărea, de exemplu, în lipsa glucozei; ele determină fenomene de eritroconcentrare, acumulări de Na intracelular și scăderea plasticității, care favorizează sechestrarea și distrugerea;

– fixarea unor proteine serice pe suprafața eritrocitelor poate determina aglutinarea și hemoliza lor. Dintre aceste proteine fac parte: factorii sistemului complement, aglutininele, anticorpii incompleți;

– modificarea compoziției chimice a membranei eritrocitare reprezintă, de asemenea, un factor de scădere a rezistenței globulare. Din această categorie fac parte, de exemplu: blocarea grupărilor SH^- sau alterările lipidice determinate de expunerea la acțiunea peroxidazei sau a unor substanțe liposolubile (unele antibiotice).

Anomaliile hemoglobinei: plasticitatea și rezistența globulară pot fi alterate prin prezența unor hemoglobine anormale. Astfel, hemoglobina S din siclemie mărește vâscozitatea conținutului hematic. Corpusculii Heinz formați din hemoglobină precipitată reduc, de asemenea, plasticitatea hematiei.

Factori fizici extrinseci: traumatismele extravasculare, defectele și protezele valvulare cardiace, arteriolopatiile, depunerea difuză de fibrină pe pereții vasculari reprezintă tot atâția factori de traumatizare globulară, putând determina hemoliza la locul de acțiune.

5.2.6.9. Grupele sanguine. Transfuzia

Gravitatea cu totul deosebită a pierderilor de sânge total sau de elemente figurate în hemoragii, anemii, leucopenii, intoxicații cu solvenți organici sau boli de iradiere determină utilizarea, ca mijloc eficace de compensare, a transfuziei de sânge.

Încă de la primele încercări de a introduce sânge de la un donator uman în circulația unui primitor au apărut eșecuri, cunoscute și sub numele de accidente posttransfuzionale.

Imediat după administrarea transfuziei, apărea adesea un ansamblu de fenomene de o gravitate excepțională, reprezentate de frison termic, transpirații, vărsături, stări de colaps, anxietate și, foarte frecvent, blocaj renal.

Acest complex simptomatic, cunoscut și sub numele de *șoc hemolitic*, era determinat de aglutinarea intravasculară a hematiilor, urmată de hemoliză. După o eventuală remisiune, la un interval oarecare, apăreau așa-zisele *accidente posttransfuzionale tardive*, manifestate prin insuficiență renală de diverse tipuri și gravități.

Cercetând cauzele aglutinării intravasculare a hematiilor, Landsteiner (1901) descrie pentru prima oară grupele sanguine, considerând incompatibilitatea de grup sanguin ca fiind cauza principală a accidentului posttransfuzional. El pune în evidență existența pe hematiile speciei umane a două tipuri de polizaharide cu proprietăți antigenice, numite aglutinogene A și B, cărora le corespund niște anticorpi plasmatici specifici – aglutininele alfa și beta. Prezența acestor antigene hematice și anticorpi plasmatici în sângele fiecărui individ este determinată genetic. Astfel încât, la același individ nu pot coexista simultan aglutinogenul și aglutinina specifică (legea excluderii reciproce). Fără a mai intra în detaliile transmiterii genetice a acestor factori, trebuie spus că, în funcție de conținutul în aglutinogen și aglutinine, oamenii se împart în patru grupe:

– *grupa I* sau *0* nu conține aglutinogene A și B, conține aglutinine alfa și beta. Antigenul 0 fixat pe hematiile acestei grupe nu are decât o antigenitate redusă. Dintre persoanele de rasă albă, 47% aparțin acestei grupe;

– *grupa II-A* conține aglutinogen A și aglutinina beta, reprezentând 41% din total;

– *grupa III-B* reprezintă 9% din total, se caracterizează prin prezența aglutinogenului B și a aglutininei alfa;

– *grupa IV-AB* reprezintă 9% din total și se caracterizează prin prezența ambelor aglutinogene (A și B) și absența aglutininelor plasmatice.

În cadrul sistemului AB0 există și subgrupe determinate fie de prezența unor variante de aglutinogen, fie de prezența unor variante de aglutinine. Se descriu astfel trei tipuri de aglutinogen A (A_1 – 80%, A_2 – 20%, A_3 – 1‰) și două tipuri de aglutinine alfa ($alfa_1$ și $alfa_2$). Aglutinogenele A și B sunt, din punct de vedere chimic, glicoproteine și apar la făt începând din luna a III-a de sarcină. Aglutininele alfa și beta încep să se formeze la 3–5 luni după naștere, concentrația lor crește până în jur de 5–10 ani și apoi scade

către vârsta de 60–70 de ani. Din punct de vedere imunologic, sunt anticorpi bivalenţi, cu funcţie simultană de aglutinare şi hemoliză.

Determinarea grupelor sanguine se efectuează cu ajutorul serurilor hemotest A, B şi 0 în tuburi (metoda Monly-Mosso), fie pe lame (metoda Beth-Vincent). În aceste determinări pot apărea şi erori, datorate fie citirii tardive (peste 2–3 minute), fie nerespectării proporţiei de diluţie (1/10) sau prezenţei unor pseudoaglutinări (hiperfibrinogenemie, boli infecţioase, stări febrile etc.). Cunoaşterea grupelor sanguine şi determinarea compatibilităţii dintre sângele donatorului şi cel al primitorului este actul de bază în orice transfuzie. Din acest punct de vedere, criteriile de compatibilitate diferă.

În cazul *transfuziilor mici*, sub 500 cm^3 (sub 1/10 din volumul sanguin al primitorului), aglutininele donatorului se diluează în proporţie de peste 1/10, fapt ce determină pierderea activităţii acestora. În aceste situaţii, prezente de fapt în majoritatea transfuziilor, ceea ce contează în determinarea compatibilităţii este aglutinogenul donatorului. Acest fapt este exprimat clar în schema Ottenberg de compatibilitate transfuzională. După această schemă, indivizii grupei 0I sunt consideraţi donatori universali, în timp ce aceia din grupa AB sunt primitori universali.

În cazul *transfuziilor mari*, depăşind 500 cm^3, schema Ottenberg nu mai este valabilă, iar transfuziile se administrează exclusiv izogrup.

În afara sistemului antigenic AB0, s-au mai descris pe hematii şi alte sisteme antigenice, cum ar fi, de exemplu, sistemele M, N, P.S.s, Kelly, Lewis, Duffy. Aceste antigene sunt de obicei prezente la hematiile grupei 0I. Ele se caracterizează prin antigenitate redusă şi sunt utilizate la identificări de sânge şi stabiliri de paternitate în medicina judiciară. S-a observat că, uneori, chiar în cadrul compatibilităţii de sistem AB0, pot apărea, la indivizi ce primesc transfuzii repetate, accidente posttransfuzionale. Acest fapt a fost explicat de Landsteiner, care, în 1937, descoperă pe hematiile de maimuţă Macacus Rhesus un antigen denumit Rh, localizat ulterior şi în sângele uman sub numele de *sistem Rh-Hr*.

Este vorba de un antigen hematic descris în opt variante, care se moşteneşte exclusiv de la tată. Anticorpii anti-Rh (aglutinine) nu sunt determinaţi genetic, ci apar în cursul vieţii prin imunogeneză tipică la indivizii Rh-negativi, în urma unor transfuzii repetate sau după hemoterapie cu sânge Rh-pozitiv. Prezenţa acestui sistem determină apariţia de accidente posttransfuzionale. La mame Rh-negative, dezvoltarea unui făt Rh-pozitiv (tată Rh-pozitiv) determină producerea de anticorpi circulanţi anti-Rh. Ritmul lent de producere a acestor anticorpi şi posibilităţile reduse de contact pre-partum între hematiile fătului şi circulaţia maternă fac ca prima sarcină să decurgă normal. La a doua sarcină şi la cele următoare apar însă accidente de incompatibilitate extrem de variate, mergând de la avort precoce până la icter hemolitic, cu eritroblastoză a nou-născutului şi icter nuclear.

Desensibilizarea prealabilă a mamei, cezariana precoce şi tratarea fătului prin exsanguinotransfuzie reprezintă mijloacele cele mai frecvent utilizate de combatere a acestor accidente.

Determinarea grupei Rh se realizează cu ajutorul serului anti-Rh. În rândul persoanelor Rh-pozitive, Wiener a descris opt subgrupe, datorate existenţei unor variante antigenice, dintre care cele mai importante sunt: subgrupa Rh_0 (85%), Rh_1, Rh_2, Rh_z – fiecare dintre ele capabile să determine apariţia unor anticorpi specifici.

La persoanele Rh-negative s-a descris prezenţa unui antigen Hr. Există 14 grupe Hr. S-au descris şi unele accidente rarisime, explicabile prin incompatibilitatea în cadrul acestui sistem.

5.2.7. LEUCOCITELE

Leucocitele sunt, în general, celulele circulante implicate în apărarea organismului şi care, aflându-se în sânge şi în limfă, nu conţin hemoglobină.

În sângele adulţilor se află 6 000–8 000 leucocite/mm^3. În ultimii ani, aceste valori prezintă o tendinţă la scădere. În sângele nou-născuţilor există 12 000–20 000 leucocite/mm^3, iar la sugari 9 000–12 000/mm^3. Aceste valori pot varia în diferite condiţii fiziologice şi patologice.

Creşteri (leucocitoze) fiziologice apar în sarcină, efort fizic, frig, digestie, emoţii şi alte stări de predominanţă a sistemului vegetativ simpatic. Leucocitozele patologice apar în stările infecţioase acute, subacute sau cronice, leucemii, hemoragii, diabet, neoplasme, febră la pirogeni şi diverse alergii.

Scăderea numărului de leucocite circulante (leucopenia) poate apărea la persoane vârstnice. Leucopenii patologice apar în bolile infecţioase anergizante (febră tifoidă, gripală, rujeolă, parotidită epidemică, malarie), în aplaziile medulare prin iradiere sau intoxicaţie (benzen, piramidon) sau în stresul emoţional. Aceste valori globale, obţinute prin numărători, au doar o semnificaţie orientativă. Leucocitele sunt o populaţie celulară extrem de diversificată morfologic şi funcţional. Examinarea microscopică a sângelui a permis diferenţierea diferitelor tipuri de leucocite, a căror clasificare morfo-funcţională mai poartă şi numele de *formulă leucocitară*.

După aspectul nucleului, leucocitele se clasifică în mononucleare şi polinucleare. Primele se mai numesc şi agranulocite, spre deosebire de polinuclearele granulocitare, a căror citoplasmă conţine numeroase granulaţii acidofile, bazofile sau eozinofile.

Agranulocitele mononucleare formează 32,5% din totalul leucocitelor. Ele sunt reprezentate de limfocite (25,5%) – celule în general mici (7–10 μm), şi de monocite (5%) – celule mari (16–20 μm diametru). Apariţia granulaţiilor în citoplasmă acestora reprezintă un semn de îmbătrânire.

Granulocitele polinucleare formează 67,5% din totalul leucocitelor. Denumirea lor este justificată de prezenţa nucleului polilobat. După afinităţile tinctoriale ale granulelor, polinuclearele pot fi *neutrofile* (65%), *eozinofile* (2%) şi *bazofile* (0,5%). Dimensiunile lor variază în jur de 10–15 μm diametru. Este de subliniat faptul că, după datele actuale, leucocitele circulante nu reprezintă decât un compartiment cu semnificaţie funcţională redusă. În cursul vieţii lor, aceste celule extrem de diferenţiate parcurg un circuit de la măduvă spre sânge şi, de aici, în ţesuturi, unde îşi îndeplinesc funcţia de bază. Caracteristicile funcţionale ale acestui circuit vor fi prezentate pentru fiecare categorie de leucocite în parte.

5.2.7.1. Granulocitele

Procesul de formare şi maturare a granulocitelor, care se desfăşoară în bună parte la nivelul măduvei hematogene, se numeşte *granulopoieză*. Celulele ce formează seria granulocitară sunt, în ordinea apariţiei lor succesive, următoarele:

1. *celula primordială* este aceeaşi celulă stem, ca şi în cazul eritropoiezei. Iniţial multipotenţială, ea suferă o deviere leucoidă, transformându-se într-o celulă unipotenţială, capabilă să genereze doar elementele seriei albe (vezi şi capitolul precedent);
2. *mieloblastul*, care în decursul primelor 24 de ore de viaţă suferă prima diviziune a seriei;
3. *promielocitul*, rezultat al primei diviziuni; celula trece prin a doua diviziune a seriei;
4. *mielocitul* apare în urma diviziunii precedente şi conţine granulaţiile specifice (neutrofile, eozinofile sau bazofile). Celula intră rapid în diviziunea a treia;
5. *metamielocitul*, rezultat din diviziunea precedentă; această celulă nu se mai divide, seria continuându-se prin maturare treptată;
6. *granulocitul tânăr nesegmentat* apare prin maturarea metamielocitelor şi are un nucleu alungit, pliat, cu condensări;
7. *granulocitul adult* reprezintă forma matură, circulantă, a seriei granulocitare. Este o celulă cu diametrul uniform de 12–15 μm. Nucleul său este segmentat în 3–5 lobi. Gradul de maturitate a celulei poate fi apreciat pe baza acestui criteriu. În laboratorul clinic de hematologie s-a utilizat şi se mai utilizează încă formula Arneth, care reprezintă o astfel de clasificare procentuală a granulocitelor în 20 de categorii, după segmentarea nucleului. Devierile spre stânga ale acestei formule au semnificaţia unei predominanţe a leucocitelor tinere, puţin segmentate (activitate granulopoietică intensă). Devierile spre dreapta trădează procesele de îmbătrânire a seriei.

Citoplasma conţine granulaţii neutrofile, eozinofile sau bazofile, caracteristice. Granulaţiile neutrofile conţin fosfatază alcalină, peroxidază, dezoxiribonuclează, glicogen şi lipide. Se colorează în albastru violet. Granulaţiile eozinofile, în număr de cca 20, au un pH de 11 şi o structură cristaloidă (reţea de filamente paralele). Ele sunt formate din peroxidază, aminoacizi bazici (lizină, arginină), fosfolipide şi mucopolizaharide sulfonate. Granulaţiile bazofile sunt plachete lamelare, hidrosolubile, cu pH acid. Ele sunt formate din acid hialuronic, glucide, aminoacizi acizi, heparină şi amine de tipul histaminei.

Forma granulocitelor este extrem de variabilă datorită excepţionalei lor mobilităţi. Ele se află în continuă deplasare. Celula emite pseudopode în direcţia de deplasare. Luându-le ca punct fix, citoplasma se deplasează în aceeaşi direcţie, nucleul rămânând ultimul care urmează mişcarea.

Cinetica granulopoiezei. Aşa cum s-a menţionat mai sus, granulocitele pot fi privite ca reprezentând o populaţie celulară unică, care, prin diviziune şi maturare, progresează dinspre măduva hematogenă spre sângele circulant şi, de aici, spre ţesuturi, unde îşi realizează funcţia şi este distrusă.

Aşa cum se poate observa şi din schema alăturată (fig. 5.25), acest proces este format din următoarele componente:

– *componenta granulopoietică*, reprezentată de celulele medulare care prin trei mitoze trec, în decurs de 4 zile, prin stadiile succesive de mieloblaşti, promielocite şi metamielocite. Aceste celule formează aşa-zisul *„pool* mitotic";

– *componenta de maturare*, reprezentată de metamielocite care, în decurs de 5 zile, devin mature, trecând succesiv, la nivelul măduvei, de la formele de granulocit tânăr nesegmentat, la cele de granulocit adult, segmentat. Aceste forme sunt considerate ca reprezentând şi o etapă de stocare a granulocitelor;

– *componenta sanguină*, reprezentată de granulocitele adulte care trec în sânge, unde circulă cel mult o zi. La acest nivel, celulele granulocitare se repartizează în două compartimente: circulant (antrenate în torentul circulator) şi marginal (granulocitele fixate pe peretele capilar şi care, relativ imobile, sunt gata de o intervenţie locală imediată);

– *componenta tisulară:* din durata totală a vieţii (cca 15 zile), granulocitele adulte circulă o zi în sânge, apoi are loc trecerea lor în ţesuturi. La acest nivel, ele îşi îndeplinesc funcţia timp de 4–5 zile, după care sunt distruse.

Reglarea granulopoiezei. Cercetarea mecanismelor de control ale granulopoiezei este dificilă *in vivo*, datorită faptului că granulocitele circulante, uşor de urmărit şi cuantificat, formează un compartiment cu semnificaţie redusă pentru capacitatea şi vitalitatea întregului sistem. Pe de altă parte, granulocitele medulare şi tisulare sunt dificil de cuantificat. Datorită acestui fapt, mecanismele implicate în controlul

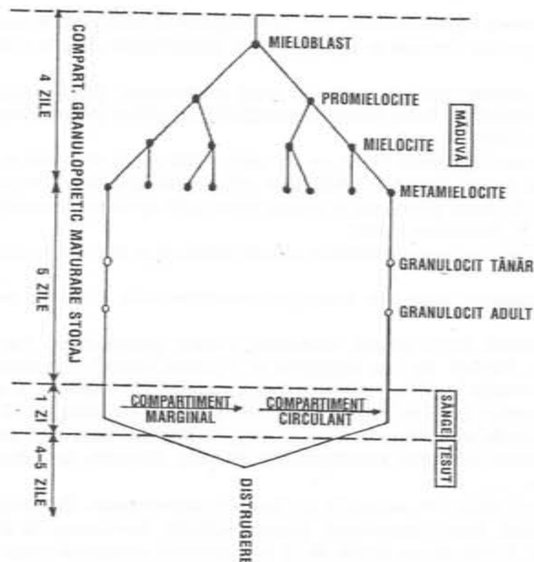


Fig. 5.25. Cinetica granulopoiezei.

granulopoiezei conţin încă numeroase elemente ipotetice. Se discută existenţa unor mecanisme umorale locale şi a unor mecanisme neuro-endocrine generale.

Ipotezele umorale au la bază următorii factori:

– *granulopoietina tisulară.* Existenţa unui factor umoral cu acţiune similară eritropoietinei a fost postulată datorită experimentelor pe animale cu leucofereză. Plasma acestora, la care s-a realizat îndepărtarea leucocitelor circulante, determină leucocitoză la animalele normale prin accelerarea maturării celulelor primare. Factorul cauzal, denumit leucopoietină, nu a putut fi încă izolat şi identificat;

– *sistemul factorilor granulocitari.* Se consideră astăzi că granulocitele mature sunt capabile să regleze granulopoieza prin producerea unor factori inhibitori sau inductori. Factorii inhibitori ar bloca sinteza ADN şi mitozele la nivelul mielocitelor. Factorii inductori ar reacţiona accelerând eliberarea în circulaţie a leucocitelor medulare stocate;

– se discută prezenţa şi mecanismul de acţiune a *sistemului chalon – antichalon.* Ambii factori ar fi produşi de granulocitul matur. Chalonul are o specificitate redusă. Substanţa, a cărei producere este stimulată prin leucofereză şi blocată de leucotransfuzie, acţionează blocând atât granulopoieza, cât şi dezvoltarea altor serii leucocitare. Antichalonul ar acţiona stimulând specific producerea ADN mielocitar. Sistemul se pare că este de fapt format din două grupe de factori.

Scăderea numărului de granulocite adulte ar favoriza producerea şi activarea factorului de tip antichalon, în timp ce leucocitoza ar favoriza activitatea factorului de tip chalon. În principiu, mecanismul ar putea acţiona şi în reglarea producţiei celulare în alte ţesuturi şi sisteme, doar factorii fiind diferiţi. Existenţa sistemului chalon – antichalon granulocitar a fost demonstrată prin izolarea şi identificarea a doi factori granulocitari activi pe culturi de măduvă umană. Factorul de stimulare a coloniilor medulare (CSF), care activează granulopoieza, este o glicoproteină cu Mr de 45 000, produsă de monocite-macrofage, limfocite T stimulate şi placentă. El a fost identificat în sânge şi urină şi ar fi un factor de tip antichalon. Activitatea CSF-inhibitoare (tip chalon) este atribuită unui grup de factori lipoproteici, în curs de identificare.

Mecanisme neuro-endocrine generale: granulopoieza este stimulată de toxinele microbiene, de resturile leucocitelor distruse, precum şi de prezenţa unor proteine străine structurii organismului uman. Aceşti factori antigenici ar acţiona declanşând reacţii nervoase şi endocrine.

Componenta nervoasă a mecanismului reglator este reprezentată de centrii simpatici ai granulopoiezei din hipotalamus. Stimularea acestora cu unde ultrascurte, în cadrul probei leucocitozei provocate, imaginată de prof. Gr. Benetato, determină creşterea cu 1 500–2 000/mm^3 a numărului de leucocite circulante şi, în acelaşi timp, stimulează fagocitoza.

Componenta endocrină este reprezentată de intervenţia a numeroase glande endocrine:

– sistemul hipofizo-corticosuprarenal; stimularea secreţiei de factor eliberator (CRF) hipotalamic determină secreţia de ACTH din hipofiza anterioară. Acesta determină creşterea secreţiei de glucocorticoizi din corticosuprarenală, care, exercitând efecte inhibitoare la nivelul măduvei, determină fenomene de eozinopenie şi limfopenie. Eozinopenia este atât de constantă şi caracteristică, încât a fost utilizată în cadrul testelor Thorn pentru cercetarea funcţionalităţii axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

Alături de acţiunea ACTH, se consideră că hipofiza ar acţiona stimulând granulopoieza şi prin hormonii somatotrop şi prolactină;

– tiroida a fost şi ea implicată în reglarea granulopoiezei. Hipertiroidiile se însoţesc de eozinofilie cu limfocitoză, în timp ce hipotiroidia se caracterizează prin leucopenie;

– hormonii androgeni stimulează granulopoieza.

Splina intervine prin secreţia unui factor stimulator, precum şi prin faptul că este o zonă importantă în distrugerea leucocitelor.

5.2.7.2. Funcţiile granulocitelor neutrofile şi eozinofile

Aşa cum s-a menţionat deja (vezi mai sus), granulocitele îşi îndeplinesc funcţiile esenţiale la nivel de ţesuturi. Aceste funcţii, legate de combaterea agenţilor antigenici pătrunşi în organism, sunt reprezentate în esenţă de „acumularea focală" fagocitică.

Acumularea focală. Faptul că leucocitele se acumulează în țesuturi la nivelul unde se cantonează agentul agresor este cunoscut de cca 127 de ani. Teoriile menite să explice mecanismul acestei focalizări au fost extrem de numeroase și nici până astăzi fenomenele nu sunt total elucidate.

Pătrunderea într-un teritoriu tisular a unui agent inflamator oarecare determină dilatarea capilarelor și venulelor din apropiere. Granulocitele își încetinesc circulația și se fixează pe peretele capilar (marginație). Ulterior, modificându-și forma prin emitere de pseudopode, ele se strecoară printre celulele endoteliale în spațiul interstițial. Acest fenomen de diapedeză este urmat de deplasarea amoeboidală și acumularea focală în jurul agentului inflamator care a declanșat procesul. În esență, această acumulare focală este consecința unei migrări direcționate. Direcția de migrare este dictată prin fenomenele de chimiotactism pozitiv (atracție) și negativ (respingere). Deși termenul sugerează doar intervenția mecanismelor chimice, chimiotactismul recunoaște la origine fenomene atât fizice, cât și chimice.

Mecanismele fizice sunt reprezentate în principal de atracția electrostatică dintre leucocitele încărcate pozitiv și focarul inflamator electronegativ, datorită acumulării de acizi organici rezultați din distrugerile tisulare. Aceste distrugeri apar în cazul infecțiilor datorită echipamentului enzimatic al agentului patogen, format din invazină (hialuronidază) și diverse proteaze. Mecanismul de atracție electrostatică a putut fi reprodus *in vitro*, cu ajutorul suspensiilor de rășini anionice sau cationice. În mediul de cultură, granulocitele se fixează pe particulele de rășini anionice și sunt respinse de cele cationice. Alături de atracția electrostatică, migrarea granulocitelor spre focarul inflamator se consideră a fi favorizată de prezența suprafețelor rugoase și tensiunea superficială scăzută din focar. Ca și factorii chimici discutați mai jos, aceste fenomene fizice determină zona de membrană în care devine posibilă emiterea pseudopodelor ce permit deplasarea.

Mecanismele chimice presupun existența unor factori care, produși de țesutul lezat, creează, prin difuziune la distanță, un gradient de concentrație de minimum 1% ce poate fi „perceput" și „urmărit" de granulocit. Dintre acești factori, unii determină fenomene de chemotactism pozitiv (atracție), în timp ce alții exercită efecte chimiotactice negative (respingere).

Chemotactismul se explică prin receptori specifici ficși sau mobili la chemoatractanți, situați pe suprafața membranei leucocitare. Acțiunea acestor receptori determină fluxuri ionice (influx de Ca^{2+} sau Na^{+}), cu depolarizare inițială, urmată de hiperpolarizare ulterioară (eflux de K^{+}), cu scăderea sarcinilor de suprafață, creșterea adezivității și modificări de volum. Acumularea și sechestrarea de calciu permit agregarea și dezagregarea microtubulilor. Aceste modificări ale aparatului contractil alături de deformabilitatea membranei reprezintă mecanismul deplasării orientate la care participă și nucleotidele ciclice (cGMP).

Dintre substanțele chemotactice pozitive se pot cita: ionii de calciu eliberați de țesuturile distruse; leucotoxinele tisulare eliberate prin distrugerile tisulare datorate agenților termici, mecanici sau chimici; ATP, ADP, bradikininele, toxinele bacteriene; opsoninele (factori nespecifici circulanți, de natură proteică, care joacă un rol de activare a procesului de acumulare focală); anticorpii specifici la antigenul tisular (care formează complexe antigen-anticorp, capabile să atragă granulocitele); sistemul complement (un sistem de nouă factori serici, ce se activează în prezența complexului antigen-anticorp). Sistemul complement acționează favorizând imunoaderența sau chemotactismul apropiat. Astfel, factorul 3 al sistemului complement (C3) se fixează simultan pe complexul antigen-anticorp și pe suprafața neutrofilului, determinând aderența lor. Același fenomen poate apărea și în cazul plachetelor, celulelor macrofage, eritrocitelor. O parte din factorii sistemului complement sunt solubili. Ei creează un gradient de concentrație care poate fi „recunoscut" de esterazele (serin esteraza) și ATPaza leucocitară. În acest fel, leucocitul ar fi ghidat în cursul deplasării sale spre focar. Factorii C3 și C5 determină deplasarea neutrofilelor și acționează asupra bazofilelor, determinând eliberarea de histamină. Complexul de factori C5, C6, C7 „atrage" eozinofilele.

Chemotactismul negativ este determinat de o serie de factori chimici, cum ar fi leucocidinele (toxine microbiene), anestezicele, blocanții glicolizei anaerobe și unii hormoni (hidrocortizon, prednisolon).

Fagocitoza. Descris de Mecinikov (1883), fenomenul este denumit astfel de la grecescul *„fagein"* (a mânca) și *„ritos"* (celulă). Fagocitoza este definită ca fiind mecanismul celular de apărare a organismului de elementele corpusculare și macromoleculare. Ea se asociază de obicei cu pinocitoza, care se adresează însă elementelor solubile. După Levaditi, fagocitoza s-ar desfășura în patru etape:

1. *Aderare:* pseudopodele granulocitului se fixează pe suprafața corpusculului de epurat. Această aderență se realizează prin factori fizici (rugozitatea corpusculului, electronegativitatea sa) și factori chimici

(modificări locale ale membranei leucocitare). Aderența este favorizată și de prezența unor factori chimici, cum ar fi opsoninele și factorii sistemului complement. Procesul de aderare constă, în esență, din fixarea particulei de fagocitat (antigen) la nivelul unor receptori de pe suprafața membranei fagocitului. Această fixare directă este foarte rară deoarece, în mod obișnuit, antigenele și mai ales agenții microbieni sunt echipați cu structuri de suprafață antifagocitare (capsule, toxine etc.). Acești agenți antifagocitari trebuie în prealabil „opsonizați" (inactivați) prin fixarea opsoninelor termostabile (anticorpi) sau termolabile (factorii sistemului complement). Pe suprafața leucocitului există, de obicei, receptori pentru complement (mai ales C3b) și pentru anticorpi (Fc), ce permit fixarea complexului corespunzător cu antigenul. Acțiunea receptorilor Fc reprezintă semnalul pentru înglobarea materialului fixat.

2. *Înglobare:* pseudopodele se gelifică, retractându-se. Particula străină de organism este înglobată într-o veziculă membranară, numită fagozom. Această veziculă proemină în citoplasmă, unde este înconjurată de organitele celulare și, după scurt timp, se detașează de membrană.

3. *Digestie:* lizozomii fagocitului fuzionează cu fagozomii, formând fagolizozomul (lizozom secundar). Aceasta s-ar datora acumulării de acid lactic care, prin scăderea pH-ului, determină instabilitatea membranelor citoplasmatice care se contopesc. Odată fuziunea realizată, hidrolazele lizozomale sunt injectate în interiorul fagozomului, începându-și acțiunea distructivă. Astfel, lizozimul și alte enzime de acest tip blochează oxidările în germenul înglobat, îi modifică permeabilitatea și determină astfel liza membranei sale. Aceeași acțiune de distrugere a membranei este exercitată prin peroxizii de brom, iod și clor proveniți din acțiunea mieloperoxidazei și din șuntul hexozomonofosfat. Acești peroxizi se fixează pe resturile tirozinice din membrană, determinând fenomenele de liză.

Energia necesară digestiei fagocitare provine, pe de o parte, din activitatea glicogenolizei, care mărește producția de acid lactic. Pe de altă parte, crește de cca 10 ori captarea de oxigen și glucoză.

Formarea fago-lizozomilor este favorizată și de creșterea sintezei și incorporării lipidelor necesare noii structuri membranare.

4. *Distrugerea leucocitelor* reprezintă ultima etapă (facultativă) a fagocitozei. Prin excesul de toxine eliberate în urma distrugerii germenilor sau chiar prin fenomene de autoliză datorate enzimelor lizozomale eliberate în citoplasmă, leucocitul este distrus și transformat într-un globul de puroi.

Funcția secretoare a leucocitelor în cursul inflamației. Eliberarea enzimelor lizozomale (citaze) în afara leucocitelor a fost intuită încă de Mecinikov. Laureatul premiului Nobel (1908) lega acest fenomen de lezarea sau chiar distrugerea leucocitului în cursul fagocitozei. Astăzi se știe că această eliberare este un adevărat proces secretor realizat de leucocitele intacte și joacă un rol esențial în reacțiile locale și generale ale procesului inflamator. Secreția se realizează atunci când fago-lizozomul nu este complet separat de membrana celulară, menținând încă o comunicare cu mediul extern (regurgitare). Este posibilă și apariția unei exocitoze, ca urmare a activării receptorilor fără fagocitoză. Prin aceste procese sunt eliminate în mediul extracelular trei categorii de mediatori ai inflamației: este vorba de grupul radicalilor liberi (anionul superoxid, apa oxigenată, radicalii hidroxil, oxigenul atomic etc.), grupul derivaților de acid arahidonic membranar (endoperoxizi, tromboxani, prostaglandine) și, în fine, grupul enzimelor lizozomale (colagenaze, elastaze, catepsine).

Dintre acești factori leucocitari, mai importanți sunt:

– *enzimele lizozomale:* ajunse în afara granulocitului, aceste enzime atacă și distrug membranele bazale ale epiteliului vascular. Astfel, în cazul glomerulilor renali, ele determină leziunile de glomerulonefrită acută. De asemenea, acțiunea acestor enzime stă la baza fenomenului Arthus, reprezentat de edemul și necroza locală declanșată prin infectarea subcutanată a antigenului la animalul sensibilizat. Prin același mecanism se produc și o serie de alte reacții vasculare locale sau sistemice, care favorizează ieșirea și acumularea focală a leucocitelor, având însă o serie de consecințe funcționale nefavorabile (lezarea renală, invazia agentului patogen, alterarea irigației unor teritorii).

Enzimele lizozomale acționează și prin activarea sistemului kininformator (vezi capitolul circulație). Ele determină eliberarea a mari cantități de polipeptide de tipul bradikininei. Acești hormoni locali măresc permeabilitatea, determină instalarea unei vasodilatații puternice și activează fagocitoza.

În fine, un ultim efect al acestor enzime lizozomale este și acela de activare a sistemului complement (vezi mai sus);

– *SRSA (slow reacting substance of anaphylaxis)* reprezintă un factor leucocitar leucotrienic eliberat în cursul fagocitozei. El acţionează asupra granulocitelor bazofile, determinând eliberarea de histamină. Acţiunea puternic arteriolo- şi capilarodilatatoare a acestei amine, combinată cu efectele sale venoconstrictoare, o fac să reprezinte un element declanşator în stările de şoc anafilactic;

– *proteinele bazice* de natură leucocitară, ajunse în mediul focarului inflamator, participă, la permeabilizarea vasculară din teritoriu, precum şi la fenomenele de degranulare a mastocitelor (vezi mai jos). S-au descris patru tipuri în această categorie de proteine;

– *pirogenul:* această denumire se referă la substanţe de natură proteică, cu Mr de 10 000. Eliberate de leucocite în focarul inflamator, ele pătrund în circulaţie şi determină, prin stimularea centrilor termogenezei din hipotalamus, reacţia febrilă ce însoţeşte evoluţia focarului;

– *tromboplastina neutrofilică:* granulocitele conţin şi eliberează în cursul fagocitozei acest factor procoagulant. Alături de acesta, s-ar elibera şi o serie de factori cu efecte anticoagulante.

Din cele sumar prezentate, rezultă că produşii de secreţie leucocitară sunt capabili să declanşeze fenomene inflamatorii de mare extindere, a căror dezvoltare necontrolată poate duce la riscuri majore pentru integritatea morfo-funcţională a organismului. Controlul acestor reacţii şi menţinerea în limite rezonabile a cantităţii de factori activi secretaţi se realizează printr-o serie de inhibitori endogeni ai inflamaţiei. Astfel, ceruloplasmina circulantă (superoxid dismutază) limitează cantitatea de radicali liberi, iar antiproteazele (alfa$_1$-antitripsina şi alfa$_2$-macroglobulinele) blochează hidrolazele lizozomale secretate. Concentraţia de derivaţi arahidonici este limitată prin însăşi *turnover*-ul rapid ce îl caracterizează. De altfel, prostaglandinele stabile (PGI_2, PGE_1, PGE_2) blochează secreţia de hidrolaze lizozomale.

5.2.7.3. Funcţiile granulocitelor bazofile (mastocite)

Mastocitele sunt granulocite specializate în direcţia stocării şi eliberării de histamină. Ele furnizează cca 1/2 din histamina circulantă. Eliberarea aminei biogene se realizează astfel: într-un prim moment membranele citoplasmatice fuzionează în jurul granulelor individuale; ulterior, granulele fuzionează între ele, formând vacuole mari; în final are loc descărcarea vacuolelor la exterior, prin ruperea membranei celulare.

Mecanismul de eliberare utilizează energia rezultată din glicoliză şi este activat de prezenţa ionilor de Ca^{2+}, Mg^{2+}, precum şi de serin esterazele tisulare şi leucocitare. Procesul este blocat de adenozin monofosfatul ciclic (cAMP).

5.2.7.4. Complexul monocite-macrofage

Este un ansamblu celular circulant, cu largă variabilitate, caracterizat prin origine şi funcţie comune. Celulele acestui complex prezintă şi particularităţi morfologice în funcţie de ţesutul în care ajung şi acţionează.

Celulele complexului monocite-macrofage provin din aceeaşi celulă mezenchimală nediferenţiată.

La nivel de măduvă, celula stem multipotenţială, suferind un proces de programare mieloidă, se transformă într-o celulă unipotenţială. Aceasta generează prin diferenţiere monoblastul, capul de serie al complexului care dă naştere prin diviziune promonocitului şi apoi monocitului sanguin circulant. Diferenţierea medulară durează cca 3–4 zile. Monocitul, odată eliberat în sânge, nu circulă decât 1–4 zile, după care, prin diapedeză, pătrunde în ţesuturi, unde se maturizează definitiv şi este stocat pentru perioade de 2 luni până la ani de zile sub formă de macrofage libere (fig. 5.26).

Un alt component tisular al complexului monocite-macrofage este grupul macrofagelor fixe. Ele sunt deosebit de dezvoltate în tractul gastro-intestinal, ficat (celulele Kupfer) şi splină, unde formează sistemul reticulo-endotelial (SRE). Aceste celule monitorizează fluxurile lichidiene (sânge sau limfă) ce trec peste ele sau în apropierea lor. Raporturile lor cu capilarele sinusoide sunt diferite în funcţie de ţesut şi ele reflectă modul specific de acţiune a celulelor. Dacă în ficat macrofagul se află chiar în sângele capilar fără legături

vizibile cu endoteliul, în splină şi măduva osoasă macrofagele sunt complet extravasculare, iar în ganglionii limfatici formează însăşi pereţii unor sinusuri limfatice.

În funcţie de necesităţile organismului, macrofagele fixe pot deveni mobile şi invers. În inflamaţii, trecerea monocitelor din circulaţie în ţesuturi se accelerează semnificativ. Unele macrofage tisulare se pot divide.

Date de morfologie funcţională. Monocitele circulante pot fi de dimensiuni mari (20–30 µm diametru) sau mici (15–20 µm diametru): Nucleul, situat excentric, este rotund sau oval. Forma celulei depinde de starea sa funcţională. Monocitele în mişcare au, în general, o formă triunghiulară, cu unul dintre vârfuri rămas în urmă. Monocitele aderente pe o suprafaţă (sticlă) se aplatizează, nucleul rămânând central, în acest caz, marginile celulei devin franjurate şi prezintă mişcări ondulatorii caracteristice.

Macrofagele tisulare sunt extrem de variate ca aspect şi au organitele bine dezvoltate. Diametrul variază între 20–50 µm.

Funcţii. *Funcţia fagocitară* diferă, după cum este vorba de forma liberă sau de cea fixă.

Fig. 5.26. Cinetica complexului monocite-macrofage.

Macrofagele libere se deplasează spre particula de fagocitat prin fenomene chemotactice declanşate de factori mediatori similari cu cei enumeraţi mai sus. Se descrie în cazul macrofagelor aşa-zisul necrotactism (atracţia de către resturile celulare distruse din focarul inflamator). Spre deosebire de granulocite, macrofagul poate fagocita un număr mai mare de particule voluminoase. Procesele de pinocitoză şi micropinocitoză sunt, de asemenea, foarte active.

Macrofagele fixe (din ficat, ganglioni limfatici) participă la epurarea circulaţiei fie prin extinderea de pseudopode, fie prin deschiderea unor vacuole de captare la suprafaţă.

Funcţia secretoare (rhagiocrină) pare a fi mult mai dezvoltată decât s-a bănuit iniţial şi compoziţia secreţiei pare a diferi de la o zonă la alta şi de la o circumstanţă la alta. Ca şi în cazul fagocitelor, prin aceste secreţii macrofagele au o participare majoră la funcţia de apărare locală şi generală (fig. 5.27).

Fig. 5.27. Funcţia de secreţie a macrofagelor.

Funcţia imunitară: macrofagele interacţionează complex cu limfocitele în realizarea apărării specifice a organismului. În acest domeniu, datele şi interpretările sunt deosebit de dinamice şi departe de a fi definitive.

Interacţiunea macrofagelor cu limfocitele are loc în două etape: etapa de inducere a răspunsului imun, în cursul căreia macrofagul prezintă antigenul limfocitelor T şi B în vederea declanşării răspunsului imun; etapa efectoare a imunităţii celulare (hipersensibilitate întârziată), în cursul căreia limfocitele T activate activează la rândul lor macrofagele în vederea distrugerii antigenului. Antigenul fagocitat este scindat incomplet de macrofag.

Astfel se izolează fragmentele caracteristice ale structurii moleculare antigenice, care reprezintă informaţia antigenică. Această informaţie este transmisă limfocitelor T, ce activează limfocitele B, care, pe baza ei, îşi modifică metabolismul proteic, în sensul sintezei anticorpilor specifici antigenului în cauză. Transmiterea acestei informaţii de la macrofag la limfocit poate avea loc sub formă complexată sau direct. Fragmentul antigenic, fie că se fixează pe ARN macrofagic, fie că determină producerea în macrofag a unui ARN informaţional. În ambele cazuri, urmează o etapă de expulzare a informaţiei astfel prelucrate, care este preluată de limfocit în circulaţie. Transferul poate avea loc şi direct. Pe suprafaţa macrofagului conţinător de informaţie antigenică se fixează un grup de limfocite, formând aşa-zisa „insulă imunologică", frecventă în măduvă, ţesutul reticulo-endotelial şi limfocitar. În aceste condiţii, limfocitul preia direct informaţia antigenică complexată cu ARN, fără a mai trece printr-o fază circulantă.

În momentul transferului de informaţie, macrofagul secretă factorii ce inhibă acest proces, controlându-i astfel evoluţia. În mod normal, macrofagele nu sunt capabile să distrugă toate formele antigenice. Abia după activarea limfocitelor T, acestea secretă limfokine capabile să inducă o creştere marcată a activităţilor citocide ale macrofagelor. În rândul acestor factori se includ astăzi: MIF (factorul de inhibare a migrării macrofagelor); MAF (factorul de activare a macrofagelor), factorul chemotactic macrofagic etc. Venind în contact cu aceşti factori, macrofagul îşi creşte nivelul activităţii metabolice (creşterea absorbţiei calciului, a glucozaminei, producere de prostaglandine, de activatori ai fibrinolizei, ai factorilor sistemului complement), creşte activităţile: pinocitotică, microbicidală, antitumorală, citotoxică etc.

Funcţia metabolică: macrofagele participă la eritrocatereză, degradarea hemoglobinei şi reciclarea fierului (vezi mai sus). Prin numeroasele esteraze conţinute, ele sunt implicate în metabolismul şi sinteza a numeroase lipide (steroizi, lipide aterogene). Ele reprezintă o sursă semnificativă de uree, fixează şi degradează insulina, eliberează factori ce induc fibrozarea (cicatrizarea) leziunilor.

5.2.8. LIMFOCITELE

Limfocitele sunt celule caracterizate printr-o mare plasticitate şi un deosebit dinamism morfologic şi funcţional. În funcţie de dimensiuni, se descriu limfocite mici (4–10 µm) şi mari (20–30 µm). Cele din urmă au un mare număr de organite celulare. Când limfocitele au nucleul cu cromatina dispusă sub formă de „spiţe de roată", sunt denumite plasmocite. De obicei, acestea nu apar în circulaţie, fiind cantonate în ţesutul limfoid şi focarul inflamator. La microscopul electronic, suprafaţa limfocitelor este extrem de neregulată. În culturi celulare iau forma unei oglinzi de mână. Forma lor se datorează prezenţei unui uropod, format din microvilozităţi rigide. Uropodul ar fi implicat în transferul informaţiei antigenice.

Limfocitele îndeplinesc, ca şi restul elementelor leucocitare, rolul de efectori în funcţia de apărare. Procesele vitale, de la nivel de celulă până la nivel de organism întreg, se află în permanenţă sub ameninţarea creată de prezenţa agresorilor biologici (antigenici), pătrunşi în ţesuturi sau în circulaţie. Din rândul factorilor antigenici fac parte microorganismele, virusurile, celulele străine (hematii, grefe etc.), proteinele străine sau chiar ţesuturile şi proteinele proprii, dar care au suferit mutaţii sau distrugeri parţiale. Acestor multitudini de agresori li se opun *mijloacele de apărare ale organismului.* În funcţie de specificitatea acestor mijloace faţă de un anumit antigen, se descriu două sisteme de apărare imunitară: nespecifică şi specifică.

5.2.9. IMUNITATEA

5.2.9.1. Imunitatea specifică şi nespecifică

Imunitatea este suma tuturor mecanismelor de apărare naturală ce protejează individul de agresiunea microorganismelor invazive: bacterii, virusuri, fungi, paraziţi.

Funcţia defensivă este asigurată de limfocite, fagocite (monocite, granulocite neutrofile) şi o varietate de celule accesorii (granulocite eozinofile şi bazofile, mastocite, plachete şi celule prezentatoare de antigen). Acest sistem celular este distribuit difuz în organism, dar tinde să se grupeze într-un număr de organe limfoide, care cuprinde măduva hematogenă, timusul, splina şi ganglionii limfatici. Aglomerări ale acestor celule se întâlnesc în ţesuturile expuse mai frecvent la pătrunderea agenţilor patogeni, de exemplu în mucoasa digestivă şi în cea a aparatului respirator (ţesut limfoid asociat mucoaselor). Ţesuturile limfoide sunt divizate funcţional în organe primare şi secundare. Organele limfoide primare sunt timusul şi bursa Fabricius (păsări) sau echivalentul funcţional al bursei la mamifere – măduva hematogenă. Organele limfoide secundare sunt ganglionii limfatici, splina, ţesutul limfoid difuz şi foliculii limfoizi. Variatele componente celulare interacţionează, producând un răspuns imun coordonat şi orientat spre eliminarea patogenilor şi restrângerea la minimum a leziunilor produse de aceştia. Există două tipuri de imunitate: *a)* nespecifică (înnăscută) şi *b)* specifică (câştigată).

Mecanismele fiziologice ale imunităţii înnăscute nu sunt dependente de o recunoaştere specifică a structurilor străine: o aceeaşi barieră defensivă (pielea, epiteliile mucoaselor, enzimele din secreţii, fagocitele, complementul, interferonii) conferă protecţie faţă de diverşi agenţi patogeni sau potenţial patogeni.

Răspunsul imun specific (adaptabil sau dobândit), ce este iniţiat de expunerea la sau contactul cu o anume substanţă ori structură străină (numită antigen), presupune proliferarea limfocitelor, diferenţierea şi maturarea lor, secreţia de factori solubili şi anticorpi capabili de a reacţiona cu antigenul şi „memorarea" agentului agresor (răspunsul imun primar). La un contact ulterior cu acelaşi agent răspunsul este mai rapid, mai amplu şi mai exact orientat, prin afinitatea crescută a anticorpilor şi prin reacţia mai promptă a celulelor sensibilizate. Rezistenţa conferită organismului agresat este mult sporită (răspuns imun secundar). Celulele implicate în reacţiile care conduc la un răspuns imun specific sunt programate să recunoască antigenul. Antigenul selectează acele celule care poartă receptori cu specificitatea corespunzătoare structurii sau conformaţiei sale şi generează, pe calea proliferării şi a diferenţierii, expansiunea unei clone de celule reactiv-specifice. Acest proces este numit selecţie clonală.

Astfel, reacţiei imune specifice i se pot descrie patru caracteristici esenţiale:

1. o fază de inducţie, care cuprinde evenimentele de selectare şi activare a limfocitelor în intervalul de timp ce urmează imediat expunerii la antigen;
2. abilitatea de a distinge, în cursul fazei efectorii, propriul de străin;
3. specificitatea, care restrânge reacţiile mediate prin anticorpi ori limfocite sensibilizate strict asupra antigenului omolog (declanşant);
4. memoria imunologică, care permite reactualizarea reacţiei la reîntâlnire ulterioară cu antigenul graţie persistenţei unor limfocite specializate în acest scop (limfocitele cu „memorie").

Răspunsul imun specific este mediat prin două mecanisme interdependente: umoral şi celular.

Imunitatea umorală implică funcţia limfocitelor B – burso-dependente (la păsări) sau derivate din măduva hematogenă (la mamifere). Celulele B exprimă receptori imunoglobulinici de o singură specificitate pe suprafaţa lor. Când aceşti receptori interacţionează cu un antigen corespunzător, celula este activată, proliferează clonal, se diferenţiază în plasmocit, care secretă cantităţi mari de imunoglobuline. Aceste imunoglobuline secretate reacţionează specific cu acelaşi antigen ce a activat iniţial limfocitul B în repaus. Imunoglobulinele, ca proteine din fracţia plasmatică a serului, reprezintă componenta umorală, solubilă, a sistemului imun specific.

Imunitatea celulară, sau mediată celular, implică funcţia limfocitelor T (derivate din timus). Celulele T exprimă pe suprafaţa lor molecule-receptor care, structural, sunt similare imunoglobulinelor, fiind specifice pentru un anume antigen.

Când antigenul omolog vine în contact cu acest receptor, el produce activarea, proliferarea și diferențierea celulei T. Rezultatul final al acestei expansiuni este reprezentat de apariția unei varietăți de subseturi celulare T cu diverse funcții. Aceste celule, pe care le întâlnim în sângele periferic și țesutul limfoid, sunt componenta celulară a sistemului imun specific.

Antigenele induc atât răspunsuri imune umorale anticorpoformatoare de către plasmocitele rezultate din activarea limfocitelor B, cât și reacții imunitare celulare de către diversele tipuri de limfocite T activate și prevăzute cu proprietăți citotoxice împotriva propriei lor prezențe.

Principalele funcții ale anticorpilor rezultați asupra celor două modalități de influențare a reacțiilor adaptative de apărare imunitară sunt menționate în fig. 5.28.

Deși termenii de „umoral" și „celular" sau „mediat celular" se referă, de obicei, la răspunsul imun specific, răspunsurile umorale și celulare pot fi, de asemenea, nespecifice (implicând funcția fagocitelor sau activarea complementului).

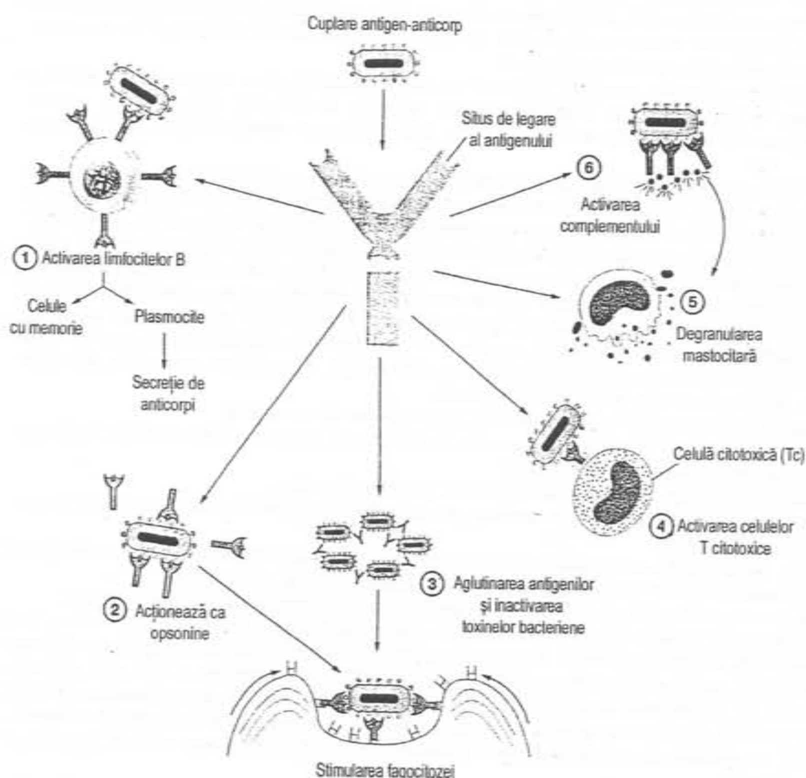


Fig. 5.28. Funcțiile anticorpilor în răspunsurile imune umorale și celulare.

5.2.9.2. Componentele sistemului imun nespecific

Prima linie de apărare antiinfecțioasă – sistemul imun nespecific – oferă protecție prin următoarele componente: bariere mecanice, inhibitori chimici și biochimici, factori fiziologici, fagocitoză, opsonizare, factori umorali, limfocite.

Barierele mecanice împiedică atașarea și penetrarea agenților infecțioși. Această funcție este asigurată de pielea intactă și mucusul suprafețelor mucoase.

Colonizarea și dezvoltarea bacteriilor este prevenită de acțiunea a numeroase substanțe întâlnite în produșii de secreție: acizii organici din secreția glandelor sebacee, acidul clorhidric din stomac, acizii grași, acizii biliari, enzimele din salivă, lizozimul din lacrimi, lactoferina, tripsina, spermina.

Dintre factorii fiziologici ce contribuie la imunitatea nespecifică putem reține: *a)* temperatura corpului: multe microorganisme se dezvoltă precar la 37°C; *b)* presiunea de oxigen: crescută în special în plămâni, inhibă creșterea anaerobilor; *c)* balanța hormonală: o creștere a corticosteroizilor deprimă răspunsul inflamator și scade rezistența la infecții.

Fagocitoza reprezintă un mecanism central în imunitatea înnăscută, fiind procesul prin care substanțele particulate, cum ar fi bacteriile, sunt ingerate de o celulă și distruse. Fagocitoză este o formă a endocitozei și se deosebește de pinocitoză sau de procesul de internalizare a lichidelor și soluțiilor. Funcția de fagocitoză necesită și presupune: energie generată de metabolismul glucozei, sinteză de noi membrane celulare și un sistem activ de proteine contractile citoplasmatice. Fagocitele pot fi întâlnite în țesuturi sau sunt libere în circulație. Leucocitele polimorfonucleare neutrofile (PMN-N) sunt granulocitele din circulație capabile să migreze rapid, ca răspuns la invazia locală a microorganismelor. Într-un număr mult mai mic decât polimorfonuclearele neutrofile, monocitele pot, de asemenea, migra din circulație în afara vasului, unde se diferențiază în macrofage tisulare. Strategic plasate, aceste celule se întâlnesc pretutindeni: în alveolele pulmonare, splină și ganglioni limfatici, sinusoidele hepatice (celulele Kupfer), cavitatea sinovială (celulele A sinoviale), țesutul conjunctiv (histiocitele), rinichi (celulele mezangiale), creier (celulele microgliale). Migrarea fagocitelor din capilare prin traversarea endoteliului – diapedeza – este favorizată de creșterea permeabilității capilare și se face spre sediul infecției, pe direcția gradientului de concentrație realizat de acumularea unor factori solubili (factori chemotactici) la locul de pătrundere a agentului patogen. Această mobilizare și mișcare orientată se numește chemotaxie.

După realizarea contactului cu elementul particulat și legarea acestuia de suprafața celulară, fagocitul îl înglobează treptat în interiorul celulei, prin invaginarea membranei. Acest proces de activare a membranei duce, în final, la formarea unei vacuole fagocitice în citoplasmă, numită fagozom. Lizozomii – saci citoplasmatici cu enzime, conectați la fața internă a membranei – fuzionează cu fagozomul, realizând fago-lizozomul. În interiorul fago-lizozomului, materialul străin înglobat este digerat pe cale enzimatică. Lizozomii conțin în proporții diferite două categorii de granule; 33% primare (azurofile) și 67% secundare. Cele primare conțin numeroase enzime hidrolitice: mieloperoxidază, lizozim și proteine bazice (cationice) bogate în arginină. Granulele secundare conțin: fosfatază alcalină, lactoferină, lizozim. Enzimele acestor granule secundare sunt primele eliberate în fagozom, de obicei înainte ca vacuola să se fi închis complet. Astfel, ele sunt expulzate parțial și în spațiul interstițial, eliminarea lor fiind denumită exocitoză. Evenimentele metabolice din timpul fagocitozei produc un număr de metaboliți toxici ai oxigenului: anion superoxid (oxigen molecular ce captează un electron în plus), apă oxigenată, radical hidroxil, oxigen singlet (unul din electroni se deplasează pe o orbită cu energie mai mare). Toți acești produși, foarte instabili, sunt în același timp și foarte toxici pentru bacterii.

Pe lângă liza intracelulară a elementelor particulate străine, macrofagele secretă numeroși compuși cu efect protector pentru organism. Dintre aceștia distingem: factori de diferențiere celulară, factori citotoxici (factorul de necroză tumorală – TNF), pirogeni endogeni (interleukina-1 și interleukina-6 – IL-1, respectiv IL-6), componente ale complementului (de la C1 la C5, properdina, factorii B, D, I, H). Sunt eliberate, de asemenea, variate proteine plasmatice și factori de coagulare, α-interferon (IFN-α), enzime hidrolitice (colagenaze, lipaze, fosfataze), metaboliți ai acidului arahidonic (prostaglandine, tromboxani și leucotriene).

Fagocitoza poate avea loc în mod direct, în urma legării nespecifice a bacteriei de suprafața celulară, sau poate fi remarcabil amplificată și facilitată în urma opsonizării microorganismelor.

Opsoninele sunt substanţe prezente în plasmă şi ser ce se leagă de elementele particulate şi le conferă astfel o susceptibilitate mult sporită la fagocitoză. Opsoninele găsite în ser includ: produşii de clivare a componentelor complementului (C3b, C5b), anticorpii (mai ales IgG_1 şi IgG_3, dar şi IgG_2, IgG_4 şi IgA).

Celulele fagocitice posedă receptori membranari pentru aceste molecule, ceea ce facilitează legarea materialului străin de suprafaţa celulară. Proteina C reactivă, fibronectina, leucotrienele acţionează, de asemenea, ca substanţe opsonizante. La acţiunea fagocitelor se mai adaugă, ca elemente ale apărării nespecifice – antibacteriene sau antivirale, o serie de alţi factori umorali şi celulari. Complementul, interferonii (IFN-α, secretat de leucocite, IFN-β, secretat de fibroblaşti) şi limfocitele natural ucigaşe (NK – *Natural Killer*). Complementul, sau sistemul complement, este un grup de factori format din cel puţin 15 proteine serice, care, în mod normal, sunt inactive funcţional. Asemănător cu alte sisteme enzimatice din plasmă (coagulare, fibrinoliză), activarea sistemului complement de către un stimul declanşator (de exemplu, bacterii) produce un răspuns rapid, amplificat, mediat de un fenomen de cascadă, unde produsul unei reacţii este catalizatorul enzimatic al următorului component din sistem. Activarea cascadei complementului are efecte funcţionale variate, producând opsonizarea şi liza bacteriilor, formarea de factori chemotactici, eliberarea de histamină, serotonină şi alţi compuşi vasoactivi prin activarea mastocitelor şi bazofilelor, cu stimularea, astfel, a răspunsului inflamator.

Activarea complementului poate avea loc pe două căi, denumite calea clasică şi calea alternă. Calea alternă este iniţiată de pătrunderea bacteriilor şi reprezintă o manieră de reacţie imună nespecifică. Calea clasică este declanşată de prezenţa anticorpilor, fiind un mecanism al imunităţii adaptabile, specifice, mai recent apărut în evoluţie. Ambele căi evoluează în trei faze:

1. un eveniment de „recunoaştere", ce iniţiază cascada complementului;
2. o fază de amplificare, care realizează activarea fracţiunii C3, component critic al cascadei;
3. o fază de atac membranar, ce culminează cu formarea de canale în membrana celulară şi liza ţintei.

Cele două căi (alternă şi clasică) diferă în ceea ce priveşte fazele de iniţiere şi amplificare, faza de atac membranar fiind identică.

Răspunsul imun nespecific este identificat, de asemenea, la nivelul unor celule limfoide. Aceste limfocite, care conţin adesea granulaţii citoplasmatice azurofile, sunt citotoxice faţă de o varietate de ţinte celulare, în absenţa oricăror expuneri anterioare la antigen. Aceste limfocite se numesc celule natural (spontan) ucigaşe (NK). Celulele NK au o funcţie citotoxică faţă de celule autologe infectate viral şi unele celule tumorale. Se pare că ar avea un rol în unele infecţii bacteriene, parazitare sau micotice. Sunt implicate, de asemenea, în reglarea hematopoiezei. Ele acţionează asupra celulei-ţintă în urma unui contact celular intim şi a eliberării de perforine din granulele citoplasmatice. Perforinele eliberate polimerizează tubular şi se inseră în membrana celulei-ţintă, care este astfel lizată. Perforinele au o structură şi un mod de acţiune asemănătoare cu cele ale sistemului complement. Celulele NK nu posedă o specificitate antigenică şi nu dobândesc memorie imunologică în urma expunerii la celule infectate viral sau tumorale.

5.2.9.3. Antigene şi imunogenitate

Răspunsul imun specific, declanşat de pătrunderea în organism a unei macromolecule sau a unei celule străine, este caracterizat prin apariţia de proteine specifice – anticorpi, ce reprezintă produsul final de secreţie a limfocitelor B sau/şi a limfocitelor specific reactive, numite celule T. Anticorpii sunt receptori ai sistemului imun, care recunosc şi leagă specific anumite structuri moleculare. Structurile moleculare ce pot fi recunoscute şi legate specific de către receptorii sistemului imun se numesc antigene.

Ceea ce este străin *(non-self)* faţă de planul propriu de organizare biologică a individului *(self)* poate declanşa, în urma contactului cu sistemul imun, un răspuns imun. Substanţele străine (antigenele) ce induc răspunsuri imune posedă două proprietăţi: imunogenitate şi antigenitate.

a) *Imunogenitatea* reprezintă capacitatea inerentă a unei substanţe de a induce un răspuns imun specific, exprimat prin formarea de anticorpi sau/şi de limfocite imune. În aceste condiţii, substanţa poate fi denumită şi imunogen.

b) *Antigenitatea*, sau reactivitatea specifică, este proprietatea unei substanţe de a reacţiona specific cu anticorpii sau limfocitele pe care le-a generat.

Proprietatea substanţei conferită de antigenitate este deosebit de importantă. Reacţia antigen-anticorp este probabil cea mai specifică reacţie cunoscută în biologie.

Substanţele imunogenice sunt întotdeauna antigenice. Substanţele care posedă proprietatea de antigenitate nu sunt în mod necesar imunogenice. Această situaţie este evidentă în cazul haptenelor.

Haptenele sunt „antigene parţiale", putând reacţiona cu limfocitele imune sau cu anticorpii. Cu toate acestea, haptenele nu sunt imunogenice: ele nu pot să declanşeze singure producerea de anticorpi ori limfocite reactiv specifice. Haptenele sunt, de obicei, molecule prea mici pentru a fi în acelaşi timp şi imunogenice. Dacă haptena este cuplată pe o moleculă-purtător, ea devine înzestrată cu proprietăţi imunogenice. Moleculele purtătoare pot fi: albumine, globuline ori polipeptide sintetice. Exemple clasice de haptene în medicina clinică sunt antibioticele, analgezicele ori alţi compuşi cu greutate moleculară mică. Odată introduse în organism, drogurile se cuplează adesea cu molecule purtătoare, devenind imunogenice. Răspunsul imun pe care îl vor declanşa poate fi exagerat şi nociv, fiind denumit răspuns alergic.

Haptenele sunt, de obicei, ataşate artificial la unele molecule. Moleculele native posedă însă anumite zone sau situsuri de legare şi reacţie cu anticorpul, denumite „determinanţi antigenici" sau „epitopi".

Epitopii sunt, funcţional, similari cu haptenele, cu diferenţa că epitopii, ca grupări determinante ale reacţiei cu anticorpii sunt parte integrală din molecula nativă (fig. 5.29). Epitopii pot fi foarte mici (de exemplu, 4–5 reziduuri de aminoacizi ori de monozaharide grupate în aceeaşi zonă spaţială). Epitopii unui antigen pot fi liniari (o secvenţă continuă de aminoacizi), ori conformaţionali (aminoacizi învecinaţi spaţial într-o anumită zonă a moleculei, dar nesuccesivi în lanţul polipeptidic). Topografic, unii determinanţi antigenici (epitopi) se pot găsi pe suprafaţa moleculei de antigen, în timp ce alţii pot fi situaţi intern. Aceştia din urmă se exprimă şi devin activi (induc formarea de anticorpi şi limfocite imune) numai după ce antigenul a fost scindat enzimatic sau „procesat" de o celulă fagocitică.

Pe de altă parte, epitopii sunt imunoreactivi numai dacă aminoacizii lor sunt spaţial accesibili datorită structurii terţiare (cuaternare) a proteinelor. Aceşti epitopi, numiţi şi grupări determinante sau determinanţi antigenici, conferă specificitate moleculei de antigen şi sunt cei care determină răspunsul imun. Anticorpii generaţi în cursul răspunsului imun sunt specifici pentru aceşti epitopi. O moleculă de antigen poartă, de obicei, mai multe seturi (sute, câteodată) de epitopi distincţi. Fiecare set de epitopi identici determină apariţia unui anticorp specific. Valenţa unui antigen se exprimă în raport de numărul epitopilor dintr-un set. Antigenul poate fi, deci, multivalent.

Desigur, antigenitatea unei molecule poate fi modificată artificial; se pot adăuga sau îndepărta epitopi. Cu fiecare schimbare, antigenitatea este schimbată. Conjugând haptene la molecula de antigen putem produce noi antigene şi noi specificităţi. Denaturarea sau hidroliza proteinei vor distruge, practic, întotdeauna epitopii conformaţionali.

Există o relaţie directă între amplitudinea răspunsului imun şi gradul imunogenităţii antigenului. Gradul de imunogenitate (inducerea unui răspuns imun în anticorpi ori limfocite specific reactive) a unei molecule de antigen este influenţat de diverşi factori. Relaţia este de proporţionalitate directă între imunogenitate şi produsul dintre „străin" (diferenţa filogenetică), complexitate chimică şi greutate moleculară. Rezultă, astfel, substanţe puternic imunogene, slab imunogene şi variate grade intermediare. În plus, structura chimică a antigenului, dispoziţia şi variabilitatea epitopilor influenţează calitatea răspunsului umoral în anticorpi. Majoritatea antigenelor vor determina proliferarea, diferenţierea şi maturarea limfocitelor B şi, deci, sinteza şi secreţia de anticorpi numai ca urmare a unei stimulări concomitente a limfocitelor T. Limfocitele T care asistă şi ajută (prin intermediul unor factori

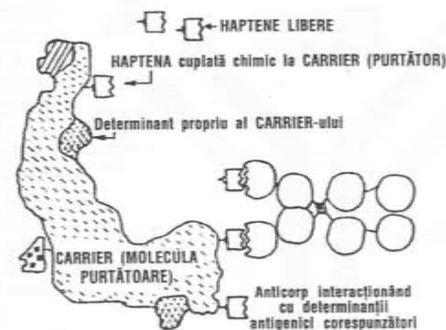


Fig. 5.29. Structura unui antigen, cu epitopi proprii sau haptene cuplate. Determinanţii antigenici (epitopi, haptene) reacţionează specific cu paratopii anticorpilor corespunzători.

solubili) limfocitele B se numesc limfocite T *helper* (ajutătoare). Din acest motiv, acest tip de răspuns, ce implică cooperare T–B, se numește timus-dependent (dat fiind că celulele T provin din timus).

O categorie limitată de antigene determină răspunsuri timus-independente. Antigenele implicate în aceste cazuri sunt caracterizate printr-o structură monoton-repetitivă a aceluiași tip de epitopi. Majoritatea sunt polizaharide ori proteine polimerizate (flagelina). Limfocitele B astfel stimulate vor produce numai IgM. În plus, răspunsul de tip anamnestic nu va apărea la administrările ulterioare ale aceluiași antigen.

5.2.9.4. Anticorpii

Anticorpii sau imunoglobulinele sunt glicoproteine prezente în fracția gamma-globulinică a serului. Anticorpii se găsesc atât în compartimentul intravascular, cât și în cel extravascular. Proteinele plasmatice care scaldă țesuturile asigură un schimb zilnic de 25% între cele două compartimente. Imunoglobulinele circulante sunt secretate de plasmocite, celule finale ale liniei celulare B. În lipsa unei stimulări antigenice, imunoglobulinele prezente în plasmă și țesuturi constituie așa-numitul „fond imunologic de anticorpi naturali". Între acești anticorpi naturali există o gamă largă de specificități capabile să reacționeze cu un număr foarte mare de antigene. În urma expunerii la un antigen, ca urmare a stimulării limfocitelor B, categoria sau clasa de anticorpi ce vor interacționa specific cu acel antigen crește foarte mult. Acești anticorpi se vor lega specific de antigenul care a indus formarea lor, realizând mecanismul umoral al răspunsului imun.

Unitatea structurală de bază a unei molecule de imunoglobuline – monomerul – constă din patru lanțuri polipeptidice legate covalent prin punți disulfidice (fig. 5.30). Structura monomerului de imunoglobulină include două lanțuri identice grele H *(Heavy)*, de 450–600 de reziduuri de aminoacizi, și două lanțuri identice ușoare L *(Light)*, de aproximativ 230 de reziduuri, stabilizate și legate prin punți disulfidice intra- și interlanțuri. De lanțurile grele sunt atașate molecule de carbohidrați. Diferitele clase de imunoglobuline sunt alcătuite din monomeri sau din polimeri ai acestei structuri de bază. Lanțurile grele sunt de cinci tipuri majore (μ, δ, γ, α, ε). Ambele tipuri de lanțuri, grele și ușoare, sunt pliate în domenii. Domeniile reprezintă regiunile globulare ale proteinei. Domeniile anticorpilor constau din două planuri de lanțuri beta plisate, menținute apropiate prin forțe hidrofobe și stabilizate prin punți disulfidice. Anticorpii pot fi grupați, pe baza similitudinilor structurale, în diferite clase și subclase, dependente de natura lanțului lor greu (μ, δ, γ, α, ε). Fiecare clasă este destinată unei anumite funcții. La mamifere există cinci clase de imunoglobuline: IgM, IgD, IgG, IgA, IgE. Unele dintre ele sunt divizate în subclase. Numărul de subclase pentru fiecare clasă variază de la specie la specie. La om există patru subclase pentru IgG (IgG_1 – IgG_2 – IgG_3 – IgG_4), două pentru IgA. În cadrul imunoglobulinelor din aceste clase, lanțurile ușoare sunt de două tipuri, K sau λ. Tipurile de lanțuri ușoare K sau λ se pot combina cu oricare dintre tipurile de lanț greu.

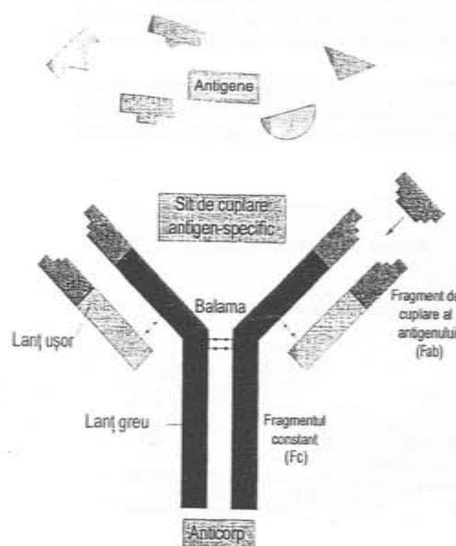


Fig. 5.30. Structura anticorpilor.

Examinarea gradului de variabilitate a aminoacizilor între diferitele molecule de anticorpi ai aceleiași clase indică faptul că cea mai mare variabilitate a secvențelor de aminoacizi este concentrată la nivelul domeniilor de la capetele

amino-(N) terminale ale lanțurilor grele și ușoare. Din acest motiv, această regiune este denumită regiune variabilă (V), în timp ce restul moleculei, cu o variabilitate foarte mică, este denumită regiune constantă (C). Astfel, V_H și V_L sunt domeniile variabile ale lanțurilor grele, respectiv ușoare, iar C_L și CH_1, CH_2, CH_3 – domeniile constante. Regiunea variabilă conține, la rândul ei, trei zone hipervariabile, denumite și „regiuni determinante ale complementarității" (CDR), care formează, de fapt, situsul de combinare cu antigenul.

Din punct de vedere biologic, molecula de imunoglobulină este bifuncțională. Ei i se poate identifica și separa un fragment, ce conține și situsul de legare a antigenului (Fab), și un fragment cu funcții efectoare, constituit din regiunile constante ale lanțului greu dinspre capătul carboxiterminal (Fc). La limita dintre cele două fragmente, Fab și Fc, molecula este prevăzută cu punți disulfidice plasate între lanțurile grele, zonă ce realizează „regiunea balama". Regiunea balama conferă flexibilitate moleculei de anticorp.

Moleculei de imunoglobulină i se poate descrie o variabilitate izotipică, allotipică și idiotipică. Variabilitatea izotipică coincide cu clasele și subclasele prezente la toți membrii speciei (IgM, IgD, $IgG_{1...4}$, IgA_1, IgA_2, IgE). Allotipurile sunt variante alelice ale izotipurilor și se datoresc diferențelor genetice intraspecie. Idiotipurile reprezintă determinanți structurali unici (secvențe de aminoacizi) din regiunea variabilă, funcțional asociate cu capacitatea de legare a antigenului. Variabilitatea idiotipică se corelează astfel cu hipervariabilitatea regiunilor determinante ale complementarității (CDR) și, în ultimă instanță, cu cea a situsului de legare a antigenului. Situsul de legare a antigenului (epitopului) este o arie de interacțiune specifică și se numește *paratop*.

Sistemul imun uman este capabil de a produce un număr imens de molecule de anticorpi diferite, fiecare cu propria sa specificitate antigenică. Această diversitate este posibilă datorită faptului că genele pentru imunoglobuline interacționează într-un mod special. ADN embrionic conține un număr mare de gene pentru regiunile variabile ale lanțurilor grele (H) și ușoare (L). Apariția unei game largi de linii de celule B și plasmocite ce produc lanțuri H (L), diferite de la o linie celulară la alta, este posibilă datorită unui proces de recombinări somatice (rearanjări de gene pe ADN și deleții). La acest fenomen se adaugă o rată mare de mutații somatice la nivelul genelor lanțurilor H și L. Numărul maxim de paratopi distincți astfel rezultați s-ar ridica la 10^{15}–10^{20}, ceea ce constituie „repertoriul imunologic".

5.2.9.5. Celulele implicate în răspunsul imun specific

Macrofagele funcționează ca celule accesorii în răspunsul imun. Macrofagele sunt cele mai importante celule prezentatoare de antigen (APC), care procesează antigenul și-l prezintă celulelor limfoide. Interacțiunea lor cu antigenul este prima etapă în inducția răspunsului imun. Celulele foliculare dendritice, celulele dendritice interdigitate din splină și ganglionii limfatici, celulele Langerhans din piele și limfocitele B pot, de asemenea, prezenta eficace antigenele. Recunoașterea antigenului de către celula T implică prezentarea obligatorie a acestuia în asociere cu molecule ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) de clasă I sau de clasă II. În afară de funcția de prezentare a antigenului celulelor T și B, macrofagele eliberează mediatori solubili, cum ar fi monokinele (cu efecte *hormon-like*), între care menționăm interleukina-1 (IL-1), care stimulează celulele T în diferențiere, maturare și secreție de limfokine (fig. 5.31).

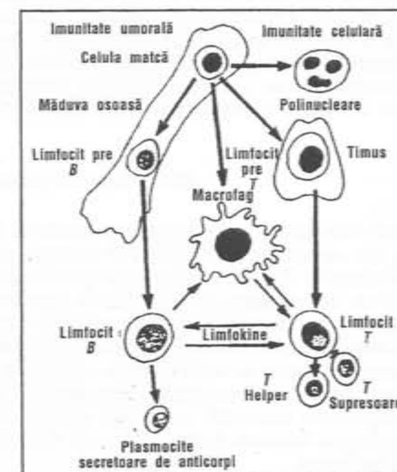


Fig. 5.31. Căile de formare a limfocitelor B și T.

Complexul major de histocompatibilitate (MHC) este un ansamblu de molecule cu funcție esențială în cooperările dintre celulele sistemului imun. Ele pot îngloba într-o zonă specială a moleculei lor, cu configurație de cupă, diverse antigene. Aceste antigene sunt fragmente

peptidice, provenite fie din proteinele proprii *(self)*, fie din antigenele străine *(non-self)*. Existenţa acestui complex a fost descoperită în urma studierii fenomenului de respingere a grefelor.

Limfocitele T: precursorii celulelor T, proveniţi din celula suşă hematopoietică, pătrund în timus, unde proliferează, se diferenţiază şi devin celule T imunocompetente. Diferenţierea este însoţită de apariţia şi schimbarea unor markeri de suprafaţă. Instruirea limfocitelor T se desăvârşeşte în cortexul profund şi în medulara timică prin două fenomene esenţiale: selecţia pozitivă şi selecţia negativă. Selecţia pozitivă presupune recunoaşterea complexului major de histocompatibilitate (MHC) propriu, expus pe celulele epiteliale timice. Fenotipul timusului care conţine ambele clase (I şi II) ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) favorizează proliferarea timocitelor (limfocitelor T din timus), care pot recunoaşte moleculele de MHC proprii *(self)* – fenomen denumit restricţie MHC timică. Selecţia negativă constă în eliminarea acelor celule T ce recunosc MHC asociat cu peptide proprii *(self)* de pe suprafaţa celulelor dendritice şi a macrofagelor din medulară. Eliminarea sau inactivarea celulelor ce reacţionează cu structurile proprii generează fenomenul de „*self* toleranţă". Celulele T imunocompetente vor recunoaşte doar ceea ce este străin planului de organizare a organismului *(non-self)*. Pe măsură ce timocitele se diferenţiază, ele se selectează nu numai în ceea ce priveşte discriminarea *self*-ului de *non-self*, ci şi în privinţa unor funcţii efectoare. Astfel, în populaţia de celule T vom distinge mai multe subtipuri funcţionale. Limfocitele T se pot caracteriza şi prin punerea în evidenţă a unor markeri de suprafaţă (molecule proteice membranare), ce funcţionează în general ca receptori. Aceste molecule de suprafaţă includ: molecule MHC clasa II (numai pe T activate) şi clasa I, numeroşi markeri CD („*Cluster of Differentiation*") şi receptorul pentru antigen (TCR). Dintre markerii CD (identificabili cu ajutorul unor anticorpi·monoclonali), CD2, CD3, CD5 se întâlnesc pe majoritatea limfocitelor T circulante. CD4 şi CD8 sunt prezente pe diferite subseturi de limfocite T. Aceşti doi markeri leagă moleculele de MHC de clasă II şi, respectiv, I de pe macrofage sau alte celule în timpul prezentării antigenului.

Limfocitele T CD8+ (ce prezintă CD8 pe membrană) sunt fie celule T citotoxice, fie celule supresoare. Limfocitele T citotoxice (Tc), denumite şi limfocite citolitice timus-dependente (CTL), produc liza specifică a unor celule-ţintă purtătoare de antigen. Celulele T citotoxice recunosc epitopul străin în asociere cu moleculele MHC clasa I. Ele debarasează organismul de celulele ce exprimă antigenele străine şi *non-self*. Celulele T citotoxice sunt induse şi active faţă de tumori, celule infectate viral şi ţesuturi allogenice (transplante).

Limfocitele supresoare sunt, de asemenea, CD8+. Aceste celule sunt induse din precursori, în urma contactului cu antigenul, de obicei independent de asocierea cu MHC. Astfel, antigenele native *(self)* pot stimula dezvoltarea celulelor T supresoare (Ts) autoreglatoare. De asemenea, antigenele prezente în forme neimunogenice sau în concentraţii foarte mari pot induce apariţia şi funcţionarea celulelor T supresoare specifice. În urma recunoaşterii antigenului de către celulele T supresoare, acestea vor interfera cu dezvoltarea răspunsului imun prin eliberarea de factori supresori solubili. Unii factori supresori au specificitate pentru epitopii antigenului, sugerându-se posibilitatea ca aceştia să fie receptori ai celulelor T (TCR) eliberaţi de pe membrană.

Limfocitele CD4+ sunt limfocite T *helper* (ajutătoare). Limfocitele T *helper* (Th) recunosc antigenul specific numai asociat cu MHC clasa II. Acest subset de celule T acţionează asupra limfocitelor B, Tc, dar şi asupra macrofagelor, eozinofilelor, mastocitelor, celulelor NK. Celulele Th activate promovează proliferarea şi diferenţierea acestora, precum şi a lor însăşi, prin intermediul a numeroşi factori secretaţi: interleukinele-2, 3, 4, 5, 6, 10, γ-interferonul, factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α), limfotoxina (TNF-β).

Funcţia celulelor T este asigurată de receptorul pentru antigen (TCR). Pentru o celulă T dată, receptorii TCR sunt identici între ei. Moleculele TCR de pe o celulă T sunt capabile să recunoască specific numai un anumit epitop (antigen). Spre deosebire de anticorpi (sau de receptorii imunoglobulinici de pe suprafaţa limfocitelor B), structurile antigenice recunoscute de receptorii pentru antigen (TCR) ai celulelor T trebuie să fie, de regulă, asociate cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC). Recunoaşterea unui determinant antigenic dat (epitop), de către o celulă T specifică, se realizează, deci, numai în cazul în care acel determinant este asociat cu o moleculă MHC clasa I sau II, situată pe membrana unei celule prezentatoare. De fapt, TCR recunoaşte specific atât determinantul, cât şi molecula MHC asociată acestuia. Moleculele CD4 sau CD8 (în funcţie de subsetul celular T) vin, de asemenea, în contact cu o zonă a moleculei MHC de clasă II, respectiv I (fig. 5.32).

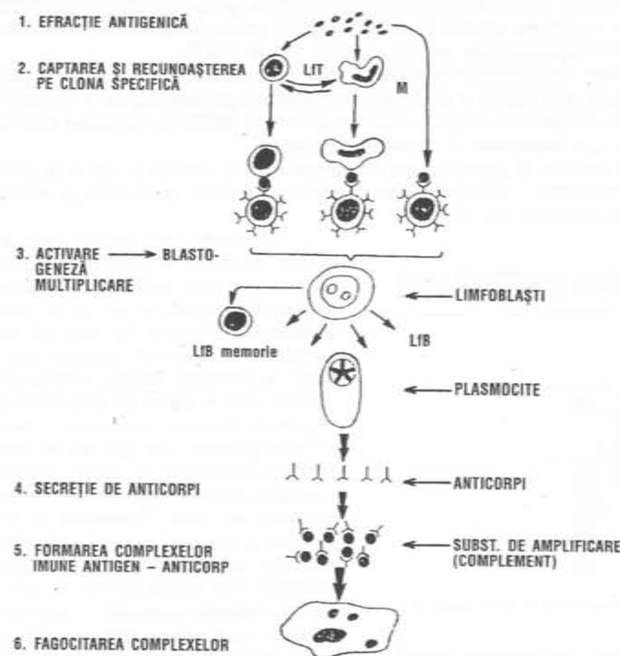


Fig. 5.32. Efectele răspunsului imun umoral.

Receptorul celulei T pentru antigen (TCR) este legat necovalent la nivelul membranei celulare cu lanţurile moleculei CD3, realizând un complex molecular, care, aparent, face contact atât cu antigenul, cât şi cu complexul major de histocompatibilitate.

Din punct de vedere genetic, generarea receptorului pentru antigen al celulei T este identică cu cea a imunoglobulinelor. Spre deosebire de repertoriul imunoglobulinelor, repertoriul antigenic al TCR nu include determinanţi conformaţionali. TCR recunoaşte specific numai scurte porţiuni de secvenţă primară ce sunt expuse pe suprafaţa celulei prezentatoare de antigen într-o cupă moleculară: „cupa" de prezentare a MHC. Dacă la imunoglobuline se descriu cinci clase de molecule (cinci izotipuri majore), la TCR sunt descrise două clase: receptori tip αβ şi, respectiv, γδ.

Limfocitele B: precursorii celulelor B îşi au originea în celulele suşă din măduva hematopoietică. În timpul maturării, ce are loc de asemenea în măduvă, limfocitul B suferă unele rearanjamente genice. Aceasta determină specificitatea antigenică a celulelor B încă înainte ca ele să populeze organele limfoide secundare. Mai târziu, recombinările somatice genice permit liniei celulare să efectueze comutarea de la o clasă de imunoglobuline la alta, fără schimbarea specificităţii antigenice.

Când celula B migrează în circulaţie şi în ţesutul limfoid periferic, ea poartă pe membrana sa imunoglobuline şi este pregătită să interacţioneze cu antigenul. Contactul dintre epitopul antigenului şi receptorii imunoglobulinici membranari declanşează diviziunea celulară. Acest proces este mult amplificat prin interleukinele secretate de limfocitele T *helper* (Th). Celula B se poate matura în două direcţii: spre plasmocit, ce va secreta cantităţi mari de imunoglobuline, sau spre celula B cu memorie, responsabilă de proliferarea rapidă din răspunsul anamnestic. În afară de receptorii inumoglobulinici membranari (în special monomeri IgM), pe suprafaţa celulelor B pot fi găsiţi şi alţi markeri caracteristici acestei populaţii: CD10

(celule B imature); CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD5 (ultimul, pe un subset de celule B predispus să producă autoanticorpi). De asemenea, celulele B posedă receptori pentru componentele complementului C3b şi C3d, regiunea Fc a imunoglobulinelor, precum şi MHC clasele I şi II.

În timpul răspunsului imun, componentele celulare şi umorale ale sistemului interacţionează. Antigenul legat de membrana macrofagului este ingerat şi procesat în interiorul celulei. Este digerat în fragmente mici şi apoi cuplat cu glicoproteinele complexului major de histocompatibilitate (MHC) în citoplasma macrofagului. Complexul epitop-MHC este apoi transportat la suprafaţa membranei.

Antigenul ca atare sau procesat şi prezentat este recunoscut atât de celulele B, cât şi de celulele T. Aceste trei celule – Th, B, macrofag – interacţionează, rezultatul final fiind proliferarea şi diferenţierea celulei B şi secreţia de imunoglobuline (fig. 5.33).

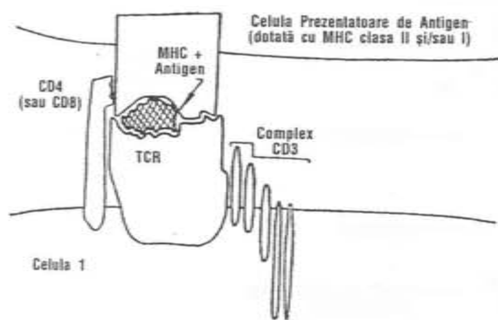


Fig. 5.33. Recunoaşterea antigenului de către celula T.

Răspunsul imun primar apare în urma primei expuneri la antigen şi produce o cantitate relativ redusă de anticorpi. În răspunsul secundar, ce are loc în urma unor expuneri ulterioare la acelaşi antigen, cantitatea de anticorpi specifici este foarte mare. În răspunsul primar, imunoglobulinele produse sunt în marea lor majoritate IgM. În răspunsul secundar, anamnestic, imunoglobulinele produse sunt IgG sau de alte clase. Această schimbare a clasei, realizată în condiţiile păstrării specificităţii, se numeşte comutare de clasă. Comutarea de clasă se produce în celulele aceleiaşi linii celulare B, stimulată iniţial. Comutarea de clasă este rezultatul unui proces genetic, în care genele pentru regiunea constantă μ sunt clivate şi înlocuite cu γ sau cu alte gene ale regiunii constante (α, ε). Comutarea clasei este rezultatul acţiunii limfokinelor produse de limfocitele Th. Concomitent, aceste limfokine induc în celulele B mutaţii punctiforme în genele pentru partea variabilă a imunoglobulinelor, mutaţii care au ca rezultat producerea unor imunoglobuline cu capacitate de legare (afinitate) sporită pentru epitopul antigenului în cauză. Această amplificare a capacităţii de legare, generată continuu în răspunsurile de tip anamnestic, se numeşte maturaţie de afinitate.

În imunitatea mediată celular, cooperarea celulară funcţionează asemănător, cu deosebire că celulele ce interacţionează sunt Th, precursorii celulelor T citotoxice (Tc) şi macrofagul.

Sistemul imun, ca orice alt sistem biologic, este supus reglării. Factorii principali implicaţi în reglare sunt: antigenul, anticorpii, complexele antigen-anticorp (complexele imune), interacţiunea dintre diverşii anticorpi generaţi (idiotip-antiidiotip), celulele T *helper* (Th), celulele T supresoare (Ts). În plus, sistemul imun este influenţat şi de alte sisteme ale organismului (endocrin, nervos).

Antigenul este stimulul principal al declanşării răspunsului imun. După stimulare şi generarea de efectori (anticorpi şi celule T reactive), cantitatea de antigen descreşte, reducându-se concomitent şi amplitudinea răspunsului imun. Anticorpii pot modula răspunsul imun în două moduri, dependente de bifuncţionalitatea biologică a moleculei de imunoglobulină. Prima dintre ele este Fab-dependentă (realizându-se o competiţie pentru legarea epitopilor între anticorpii secretaţi, liberi, şi cei membranari). Aceasta duce la diminuarea stimulării prin intermediul imunoglobulinelor membranare. Cea de a doua este Fc-dependentă, prin intermediul receptorilor de tip Fc, şi poate duce fie la amplificarea, fie la inhibiţia răspunsului imun.

Reglarea de tip idiotip-antiidiotip se bazează pe următorul fenomen: zona hipervariabilă şi regiunile învecinate din structura imunoglobulinelor, implicate în mod obişnuit în legarea antigenului, pot funcţiona concomitent ca determinanţi antigenici. Aceşti determinanţi antigenici imunoglobulinici, apăruţi în cantităţi mari în răspunsul imun faţă de un anumit antigen, declanşează la rândul lor un răsp[illegible] în anti[illegible]orpi. Dat fiind că zona hipervariabilă reprezintă idiotipul moleculei, anticorpii faţă de aceast[illegible] vor [illegible]ticorpi antiidiotipici. Procesul de generare de anticorpi antiidiotipici se repetă în câteva (3–5) [illegible] suc[illegible]ive,

realizând o reţea de interacţiune idiotip-antiidiotip. Existenţa reţelei permite fenomene de stimulare sau de inhibiţie a răspunsurilor imune, fenomene ce pot fi implicate şi în menţinerea memoriei imunologice. Reţeaua imună idiotip-antiidiotip este presupusă a funcţiona şi în sistemul celulelor T.

5.2.9.6. Tipuri de imunitate umorală după modul de instalare

Imunitatea prin anticorpi specifici unui antigen dat se poate instala prin mecanisme active, sau poate fi pasivă.

Imunitatea activă este rezultatul contactului cu antigenul care determină producerea anticorpilor specifici. La rândul său, ea poate fi naturală sau artificială.

Imunitatea activă naturală este imunitatea dobândită, de obicei, în cadrul stărilor de boală aparentă sau inaparentă. Imunitatea activă artificială se realizează prin vaccinare cu antigene, a căror virulenţă este atenuată, dar cu proprietăţi antigenice păstrate.

Imunitatea pasivă se obţine prin introducerea în circulaţie a anticorpilor deja formaţi, din afara organismului.

Se folosesc seruri bogate în anticorpi specifici de la om sau animale imunizate activ pe căi naturale sau artificiale. Atât imunitatea activă, cât şi cea pasivă asigură rezistenţa organismului faţă de un factor antigenic cu care a fost anterior în contact. Forme particulare ale reacţiilor de apărare imunitară, ce depăşesc cadrul normalului, sunt alergia şi şocul anafilactic.

5.2.10. TROMBOCITELE

Denumite şi plachete sanguine, trombocitele sunt elemente acelulare, anucleate, care, aflându-se în circulaţie, joacă un rol important în procesele de hemostază.

Trombopoieza. Trombocitele se formează în măduva roşie hematogenă, din aceeaşi celulă stem multipotenţială ce a fost descrisă mai sus. Prin procese de diferenţiere şi diviziune, din această celulă se formează megacarioblastul cu nucleu şi diametrul de 20–30 µm. Etapa următoare a seriei este promegacariocitul bazofil, cu nucleu lobat. În fine, după 4–5 zile, apare precursorul direct – megacariocitul matur. Nucleul acestei celule este multilobat şi uşor picnotic, iar citoplasma conţine numeroase granulaţii. Membrana prezintă frecvente invaginaţii, din care se formează membrane de demarcare. Acestea reprezintă cca 1% din celulele medulare. Prin fragmentarea megacariocitului matur se eliberează în circulaţie plachetele sanguine (fig. 5.34). Această fragmentare se poate desfăşura în două moduri diferite.

Megacariocitul emite filamente de citoplasmă ce pătrund în capilarele sinusoide, fragmentându-se treptat în trombocite ce se desprind. O altă posibilitate este cea de fragmentare extravasculară. Megacariocitul expulzează trombocitele unul câte unul, ulterior producându-se traversarea endoteliului vascular şi pătrunderea în circulaţie. În ambele situaţii, nucleii megacariocitari rămân în măduvă. Producţia zilnică de plachete este de 20 000 ± 50 000/mm³ sânge.

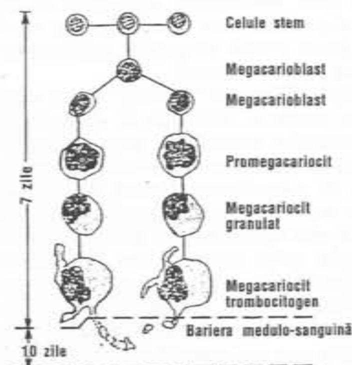


Fig. 5.34. Trombopoieza (reprezentare schematică).

Cinetica trombocitară. O treime din trombocitele organismului, şi mai ales cele nou-formate, sunt cantonate la nivelul circulaţiei splenice. Restul de 2/3 se află în circulaţie. Durata de viaţă a unui trombocit a fost apreciată ca fiind de cca 8 zile. Ele sunt distruse în circulaţia generală, dar şi în splină şi ficat.

Reglarea trombopoiezei. Se consideră că procesul de formare a trombocitelor depinde de prezenţa unei

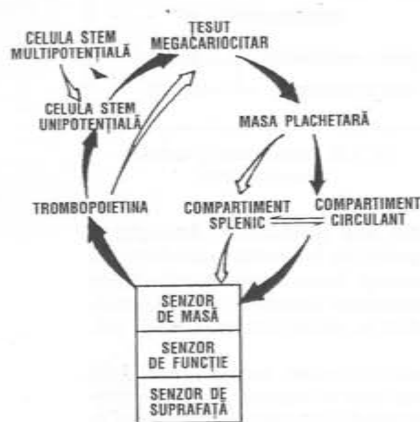


Fig. 5.35. Model de control în *feed-back* al trombopoiezei.

trombopoietine activatoare, similară cu eritropoietina. Deși prezența și natura sa nu sunt încă clarificate, se crede că acest factor ar adapta trombopoieza la necesitățile organismului. Factorul se produce continuu, concentrația sa depinzând de numărul de trombocite circulante pe care se fixează. Scăderea acestui număr ar lăsa liberă o cantitate de factor stimulator, suficientă pentru activarea trombopoietică. Există și argumente în favoarea unei strânse corelații între trombo- și eritropoieză (fig. 5.35).

Hormonii estrogeni și corticosteronul determină trombopenia, iar splina ar secreta factori umorali stimulatori, dar și inhibitori ai trombopoiezei.

Aceste mecanisme acționează în sensul menținerii numărului de trombocite circulante la valori cuprinse între 180 000 și 400 000/mm³ sânge.

Scăderi sub 150 000/mm³ sunt cunoscute sub denumirea de trombopenii și generează tulburări de coagulare. Creșteri peste 500 000/mm³ (trombocitoze) determină fenomene de hipercoagulabilitate.

Morfologia funcțională. Trombocitele au un diametru de 2–3 µm. Ele prezintă trei zone structural funcționale net delimitate:

- zona periferică: implicată în procesele de adeziune și emiterea de pseudopode;
- zona de sol-gel (hialoplasma) este zona eminamente contractilă a trombocitului;
- zona organitelor (granulomer) are o funcție predominant secretoare și conține granule și corpi denși secretori.

Compoziția trombocitelor. Plachetele sanguine conțin glucide (1,9%), proteine (12%) și lipide (3%). La periferie prezintă un inel de microtubuli ce conțin actină și miozină.

Cu microscopul electronic au fost puse în evidență două tipuri de granule: unele dense, cu conținut bogat în ADP și serotonină ca factori agreganți, și altele conținătoare de proteine biologic active.

Dintre compușii proteici, o importanță funcțională deosebită au:

- trombostenina: proteină de tip contractil asemănătoare acto-miozinei și prevăzută cu activitate ATPazică;
- fibrinogenul: factor procoagulant, din care numai 25% este de origine endogenă, restul de 74% fiind captat de plasmă;
- factorii procoagulanți V, VIII, XI și XIII. Factorul V a fost descris inițial sub denumirea de factor 4 plachetar;
- factorul 2 plachetar este un factor procoagulant propriu trombocitului și fără echivalent plasmatic. Joacă un rol deosebit în activarea fibrinogenului, pe care îl sensibilizează la acțiunea trombinei, accelerând formarea monomerilor de fibrină. Participă la agregarea plachetelor și blochează acțiunea antitrombinei III (vezi hemostaza fiziologică).

Dintre compușii lipidici cu rol funcțional se poate cita în mod special factorul 3 plachetar. Acesta este un fosfolipid lipoproteic, ce reprezintă componenta lipidică absolut necesară pentru activitatea enzimatică a tromboplastinei.

Trombocitele conțin și cantități importante de serotonină captată din circulație.

Funcțiile trombocitelor. Trombocitele sunt elemente înalt adaptate funcției hemostatice. În cursul acestui proces, ele aderă la peretele vascular lezat, sunt stimulate de acest contact, se agregă și secretă, realizând timpul trombocitar al hemostazei (vezi mai jos) din cadrul reacțiilor de apărare antihemoragică.

5.2.10.1. Hemostaza fiziologică

Prin hemostază se înțelege ansamblul mecanismelor prin care organismul se apără împotriva hemoragiilor. Alături de hemostaza fiziologică, spontană, care este eficace mai ales în cazul hemoragiilor din vasele mici și capilare, se descriu o hemostază medicamentoasă, precum și una chirurgicală. Acestea se utilizează în situația unor hemoragii ce depășesc capacitatea hemostatică a organismului (boli hemoragice prin deficit de factori procoagulanți, hemoragii din vasele mari și mijlocii).

Hemostaza fiziologică este, din punct de vedere dinamic, o suită de fenomene interdependente, suprapuse în timp (fig. 5.36).

Pentru o descriere sistematizată, se consideră că hemostaza s-ar desfășura în patru timpi.

1. **Timpul parietal** reprezintă ansamblul fenomenelor prin care lumenul vasului lezat se micșorează, reducând sau chiar oprind momentan hemoragia. Această reducere se realizează în esență prin spasmul musculaturii vasculare. Într-un prim moment, contracția este de natură miogenă; lezarea determină direct contracția fibrelor musculare interesate. Aproape simultan, acestui spasm miogen i se suprapune un mecanism reflex simpatic. Lezarea vasului stimulează reflex centrii vasoconstrictori medulari, care determină vasoconstricția teritorială. Cu cât leziunea este mai întinsă, cu atât spasmul este mai puternic. Astfel se explică de ce în leziunile prin zdrobire hemoragia este inițial mai redusă decât în leziunile prin tăiere cu lame fine.

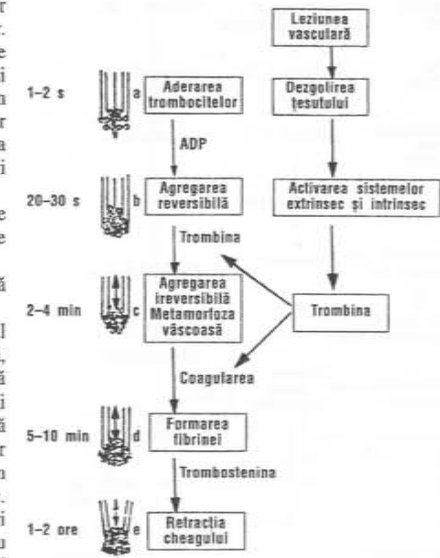


Fig. 5.36. Desfășurarea în timp a unui proces de hemostază fiziologică.

Spasmul vascular reflex sau miogen este susținut în timp prin intervenția unor mecanisme umorale. Serotonina eliberată din plachete, precum și catecolaminele (adrenalină, noradrenalină) din atmosfera periplachetară, venind în contact cu receptorii musculaturii vasculare, determină o vasoconstricție prelungită.

Alături de fenomenele de vasoconstricție, reducerea lumenului vascular este favorizată și de acțiunea compresivă a edemului tisular, ce se dezvoltă în zona lezată.

2. **Timpul trombocitar** este reprezentat de formarea așa-zisului trombus alb trombocitar, ce vine să închidă mai ferm lumenul vascular deja contractat.

Trombusul alb se formează prin aderarea trombocitelor de pe peretele vascular lezat și agregarea lor ulterioară.

Aderența parietală: venind în contact cu fibrele de colagen sau membrana bazală dezgolite prin lezarea endoteliului, trombocitele aderă la acestea. Se consideră că aderența ar fi condiționată de prezența grupărilor aminice din structura colagenului. Trombocitele aderate suferă ulterior un proces de degranulare, expulzând ADP, factor 3 plachetar și catecolamine, care inițiază etapa următoare, de agregare.

Agregarea trombocitelor se desfășoară în trei faze: agregare provizorie, remisiune și agregare definitivă.

Agregarea provizorie, denumită și *val primar,* este fenomenul de fixare a trombocitelor între ele. La declanșarea acestui mecanism participă numeroși factori umorali, și anume: adenozin difosfatul plachetar și eritrocitar; acizii grași liberi (crescuți în arterioscleroză); ionii de Ca^{2+} și Mg^{2+}; fibrinogenul plachetar; factorul anti-Willebrand; trombina (în cantități mici); catecolaminele și serotonina.

După ce prin agregarea provizorie s-a format un trombus parțial permeabil, urmează *faza de remisiune.* În cursul acesteia, trombocitele suferă o contracție centripetă și expulzează produși de secreție în spațiile canaliculare din trombus. Acești produși pregătesc desfășurarea etapei ulterioare, de *agregare*

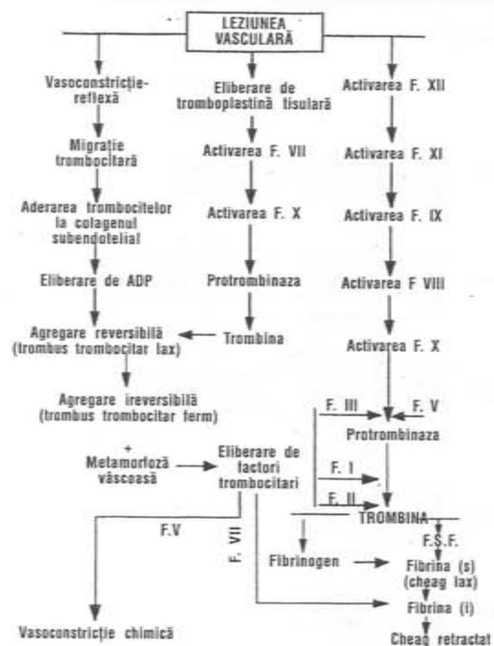


Fig. 5.37. Hemostaza fiziologică (reprezentare schematică generală).

definitivă sau *metamorfoză vâscoasă*. Trombocitele emit pseudopode interdigitate, se umflă și fuzionează definitiv. Apare astfel trombusul trombocitar etanș, caracterizat printr-o fragilitate deosebită. În desfășurarea acestei faze, un rol important, dar încă neprecizat, pare a fi jucat de trombină, alături de ADP și fibrele de colagen. Colagenul, cauzând hidroliza fosfomioinozitolului plachetar, favorizează eliberarea conținutului granular (ADP, Ca^{2+}, acid arahidonic convertit în tromboxan A_2, ca factori agreganți). Aspirina, inhibând ciclooxigenaza, frânează formarea de tromboxani.

3. **Timpul plasmatic** cuprinde ansamblul fenomenelor de coagulare (vezi mai jos) ce se desfășoară în decurs de 3–5 minute de la producerea leziunii. Consecința acestor procese este formarea trombusului de fibrină, care se retractă ulterior, asigurând închiderea de durată a vasului ca urmare a conversiei fibrinogenului în fibrină sub influența trombinei (fig. 5.37).

4. **Hemostaza definitivă** apare după cca 7 zile, când trombusul de fibrină este distrus prin procesele de fibrinoliză asociate cu acțiunea macrofagelor tisulare. Spațiile formate sunt imediat ocupate de fibroblaști. Prin secreția de colagen, aceștia determină fibroza și închiderea definitivă a vasului lezat. Dacă prin această închidere se produc fenomene de hipoxie în teritoriu, atunci în interiorul țesutului cicatriceal apar mici vase de neoformare. Acestea refac treptat legătura dintre cele două bonturi vasculare, readucând condițiile locale la starea inițială.

5.2.10.2. Coagularea sângelui

Coagularea sângelui, principalul fenomen din timpul plasmatic al hemostazei, este un proces enzimatic complex, prin care fibrinogenul solubil din plasmă se transformă într-o rețea de fibrină, în ochiurile căreia se fixează elementele figurate din sânge. Desfășurarea normală a acestui proces este garantată de echilibrul ce se stabilește între acțiunea factorilor activatori (procoagulanți) și inhibitori (anticoagulanți). S-au descris până în prezent cca 30 de factori. Procesul de coagulare poate fi declanșat prin: contactul sângelui cu suprafețe rugoase la scoaterea sa din organism, alterarea traumatică sau degenerativă a peretelui vascular, dezechilibrele cuplului activatori/inhibitori.

Factorii plasmatici ai coagulării. Prima descriere sumară a procesului de coagulare datează din 1905 și aparține lui Morawitz. Acesta considera că în plasmă există un precursor inactiv, protrombina, care în prezența tromboplastinei plachetare și a ionilor de Ca^{2+} se activează, generând trombină activă. Aceasta acționează asupra fibrinogenului solubil din plasmă, transformându-l în fibrină insolubilă, ce formează matricea trombusului roșu, definitiv (fig. 5.38).

Această schemă a procesului de coagulare a rămas în esență valabil și astăzi. Ea s-a complicat însă prin descrierea a numeroși alți factori cu rol în diversele etape ale procesului.

După Rappaport (1968), coagularea ar evolua în trei stadii principale:
- stadiul de formare a activatorului protrombinei;
- stadiul de activare a protrombinei;
- stadiul de formare a fibrinei.

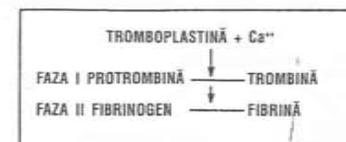


Fig. 5.38. Teoria clasică a coagulării (Morawitz, 1905).

Factorii procoagulanți au fost descriși în perioada 1944–1958, pe baza cercetărilor efectuate pe bolnavi cu anomalii de coagulare. Faptul că aceste cercetări s-au finalizat simultan în diferite laboratoare și condiții a generat o serie de confuzii și discuții cu privire la identitate și nomenclatură.

Din 1962, la propunerea lui Wright, s-a generalizat folosirea unei nomenclaturi standardizate, utilizând cifrele romane. Factorii au fost numerotați în ordinea descoperirii lor. În această nomenclatură nu există factorul VI, iar factorii sunt descriși sub formă inactivă, de precursori. Starea activă este indicată prin adăugarea literei *a* la cifra corespunzătoare. În această clasificare, componenta lipidică nu este menționată.

Factorul I, numit și fibrinogen, este o proteină plasmatică, aflată în concentrație de 0,25–0,5 g/dl. Scăderea sub 0,05 g/dl determină apariția de tulburări hemoragice.

Din punct de vedere structural, fibrinogenul este o glicoproteină cu structură dimerică, formată din trei perechi de monomeri ($alfa_2$, $beta_2$, $gamma_2$). Pe monomerul alfa este fixat un tripeptid și un fibrinopeptid *A*. Pe monomerul beta se fixează fibrinopeptidul *B*. Greutatea moleculară a proteinei atinge valoarea de 340 000.

Sinteza de fibrinogen are loc în ficat, dar și în megacariocitul trombocitar. Ea este mai activă la vârste înaintate și la coronarieni. Sub acțiunea enzimatică a trombinei, legăturile arginin-glicină din structura fibrinogenului sunt acilate. Într-un prim moment, se eliberează rapid fibrinopeptidele *A* și *B*. Ulterior, printr-o acțiune mai lentă, se eliberează și tripeptidul lanțului alfa. Monomerii astfel izolați generează ulterior fibrina. Este de menționat și faptul că fibrinopeptidele *A* și *B* nu sunt lipsite de importanță funcțională. Li se atribuie un rol vasoconstrictor local. Semnificația tripeptidului nu este cunoscută.

Factorul II, sau protrombina, este o $alfa_2$-globulină cu Mr de 68 000. Concentrația sa plasmatică atinge valori de 15 ng/dl. Fiind o proteină instabilă, se scindează în prezența Ca^{2+} și a protrombin-activatorilor, generând trombină (F. IIa) cu Mr de 33 700. Trombina este o enzimă a cărei activitate depinde în bună măsură de prezența unui rest histidinic. Se consideră astăzi că ea ar fi dotată cu proprietăți autocatalitice. În concentrații reduse, poate să acționeze asupra protrombinei, favorizând scindarea sa în continuare. În aceleași concentrații ar acționa și la nivel trombocitar, activând formarea trombusului alb.

Protrombina este considerată astăzi de unii autori (Seegers) ca fiind capabilă să genereze, prin scindare, nu numai trombină activă, ci și alți factori procoagulanți, cum ar fi factorii VII, IX, X (vezi mai jos).

Sediul sintezei de protrombină este în ficat. Procesul necesită prezența vitaminei K, care stimulează activarea ribozomală.

Factorul III, cunoscut și sub denumirea de tromboplastină tisulară sau extrinsecă, este o lipoproteină din grupul cefalinelor. Se localizează în fracția microzomală a creierului, plămânilor, placentei, apărând și în plasmă. Eliberată prin traumatizarea țesuturilor, are o acțiune peptidazică, contribuind la activarea protrombinei în trombină.

Factorul IV, reprezentat de ionii de Ca^{2+}, participă la formarea activatorului protrombinei, la conversia protrombinei în trombină și la formarea fibrinei insolubile. Este indispensabil proceselor de coagulare.

Factorul V, sau proaccelerina, este cunoscut și sub denumirile de Ac-globulină plasmatică (AcG), sau factor labil. A fost descris din 1954, ca fiind o proteină foarte labilă, cu Mr de 200 000, formată din 2–3 subunități. Sediul sintezei sale ar fi tot ficatul. Printr-o activare similară cu cea a protrombinei generează accelerina (F. Va). Aceasta participă la formarea activatorului protrombinic.

Factorul VI: sub această denumire a fost descrisă inițial accelerina. Descoperirea faptului că aceasta nu reprezintă decât forma activată a factorului V a determinat abandonarea acestei poziții în nomenclatura activatorilor coagulării.

Factorul VII, proconvertina, a fost succesiv denumit și factor stabil, accelerator al conversiei protrombinei serice (SPCA), autoprotrombină I. Factorul a fost descris de Owen, în 1947, și este o beta-

globulină sintetizată la nivel de ficat în prezenţa vitaminei K. I se atribuie rolul de activator al factorului III în mecanismul extrinsec al coagulării.

Factorul VIII, sau factorul antihemofilic A (AHF), este cunoscut şi sub denumirile de globulină antihemofilică A (GAHA, AHGA). A fost descris de Quick în hemofilia clasică tip A. I se atribuie rolul de a activa factorul X în mecanismul intrinsec al coagulării.

Factorul IX, antihemofilic B (GAHB), factor Christmas sau PTC (component al tromboplastinei plasmatice), participă la formarea activatorului protrombinei prin mecanism intrinsec.

Factorul X este denumit şi factor Stuart-Power, sau factor Stuart, sau autoprotrombină C. Activarea sa reprezintă calea finală comună în ambele mecanisme de coagulare, extrinsec şi intrinsec.

Factorul XI, sau antihemofilic C (GAHC), este cunoscut şi sub denumirea de antecedent al tromboplastinei plasmatice (PTA). Este interesat în mecanismul intrinsec al coagulării.

Factorul XII, sau factorul Hageman, este un important element de declanşare a mecanismului intrinsec al coagulării. În activarea sa sunt implicaţi numeroşi factori, cum ar fi, de exemplu, contactul cu suprafeţe rugoase, electronegative, prezenţa acizilor graşi liberi şi a sărurilor de sodiu ale acestora, contactul cu acidul uric, acidul ellagic şi fibrele de colagen. În forma activată, factorul desfăşoară activităţi esterazice şi peptidazice, capabile să declanşeze activarea în serie a celorlalţi factori plasmatici.

Cercetările din ultimii ani au adus numeroase detalii cu privire la mecanismul acestei activări, în cursul căreia ar apărea bucle de *feed-back,* cu rol amplificator. S-a stabilit astfel că o activare eficientă a factorului Hageman necesită acţiunea cooperativă a contactului cu suprafaţa electronegativă în prezenţa factorului XI şi a unui precursor al plasmakininelor, numit kininogen, cu greutate moleculară mare. Fixarea factorului Hageman pe suprafaţa de activare, în prezenţa celor două proteine, duce la o activare iniţială generând cantităţi minime de F. XIIa. Ulterior, aceste mici cantităţi de factor activat determină la rândul lor atât activarea factorului XI, cât şi activarea unui precursor enzimatic din plasmă (numit prekalicreină) într-o enzimă activă, kalicreina. Ambii factori, pe lângă acţiunile specifice (procoagulantă, în cazul F. XIa, şi plasmakinin-eliberatoare, în cazul kalicreinei), acţionează în *feed-back,* accelerând formarea de factor Hageman activ. Se descriu două forme de factor Hageman activ. Forma alfa, cu greutate moleculară mare, capabilă să activeze F. XI, rămâne legată de suprafaţa activantă şi limitează local coagularea intrinsecă. Forma beta, cu greutate moleculară mică, intră în curentul circulator, unde diseminează formarea de kinine şi plasmină fără a fi însă capabilă să activeze F. XI.

Factorul XIII este denumit şi factor Laki-Lorand, fibrinază sau factor stabilizator al fibrinei (FSF). Factorul este o alfa-globulină şi se activează în prezenţa trombinei şi a ionilor de Ca^{2+}. În forma activată este o transglutaminază, cu Mr de 130 000, care stabilizează monomerii de fibrină polimerizaţi spontan, determinând formarea legăturilor izopeptidice ce conferă rezistenţa structurilor moleculare.

Sinteza hepatică a factorilor II, VII, IX şi X necesită prezenţa vitaminei K. Rolul vitaminei este de a ataşa structuri proteice postribozomale (grupări prostetice cu afinitate pentru calciu) la nivelul regiunii aminoterminale (grupări gamma-carboxilglutamice). În avitaminoze sau în cazul terapiei anticoagulante cu antagonişti ai vitaminei K, factorii se sintetizează într-o formă incompletă, incapabilă să fixeze ionii de calciu (proteine induse de absenţa vitaminei K; PIVKA; decarboxiproteine).

Factorii plachetari ai coagulării. Trombocitele conţin numeroşi factori implicaţi în coagulare. Prin similitudine cu cei plasmatici, s-au descris succesiv nouă factori plachetari. Ulterior, s-a stabilit că o parte dintre aceşti factori sunt de fapt captaţi de trombocit din plasmă şi reţinuţi până în momentul distrugerii.

Factorul 1, de fapt identic cu factorul V.

Factorul 2, identic cu fibrinogenul plasmatic (factor I).

Factorul 3, denumit şi factor fosfolipidic plachetar, joacă rol de cofactor în mecanismul intrinsec al coagulării.

Factorul 4, sau factor antiheparinic plachetar, intervine în inactivarea heparinei, limitând acţiunea anticoagulantă a acesteia.

Factorul 5, cunoscut şi sub denumirea de proteină S, nu are încă un rol bine definit în mecanismul coagulării.

Factorul 6 este un factor antifibrinolitic, care împiedică liza prematură a trombusului de fibrină.

Factorul 7 este de fapt serotonina plachetară (vezi mai jos).

Factorul 8 este retractozimul plachetar, implicat în retracţia trombusului de fibrină.

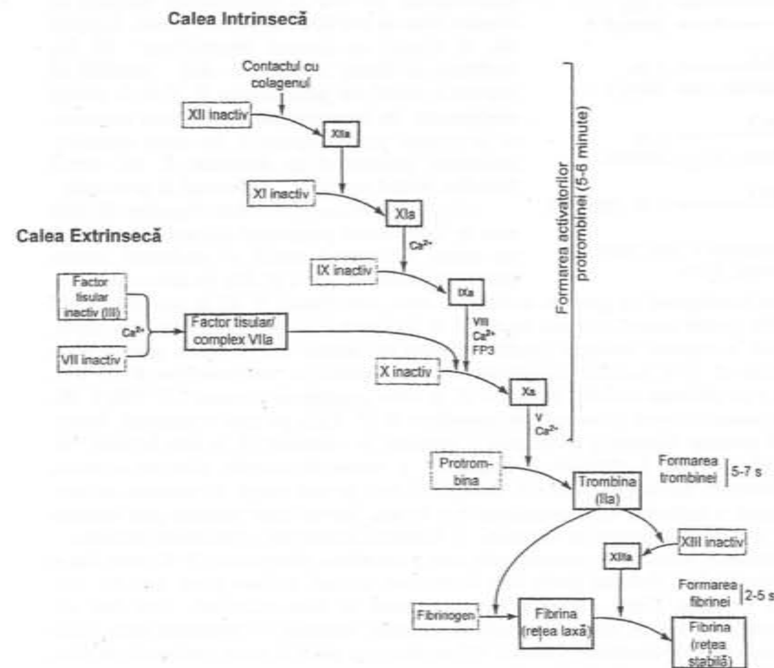


Fig. 5.39. Factorii intrinseci şi extrinseci ai coagulării.

Factorul 9 este identic cu factorul II plasmatic.

Formarea trombusului de fibrină are o durată de cel mult 6–8 min, din care majoritatea este afectată etapei de formare a activatorului protrombinei. Formarea trombinei este un proces ce se desfăşoară în 5–7 s, iar formarea fibrinei în doar 2–5 s. Dacă în ceea ce priveşte secvenţa acestor fenomene există un consens general, în ceea ce priveşte mecanismul intim al coagulării părerile sunt încă împărţite.

Există în prezent două teorii majore ale coagulării: teoria cascadei enzimatice a lui Mac Farlane şi teoria autocatalizei emisă de Seegers.

Teoria cascadei enzimatice

Emisă de Mac Farlane în 1964, această teorie priveşte procesul coagulării ca fiind o succesiune de acţiuni enzimatice. Produsul fiecărei trepte contribuie la declanşarea etapei următoare (fig. 5.39). Studii ulterioare, asimilând şi păstrând datele prezentate în schema Mac Farlane, au demonstrat că factorii coagulării nu acţionează izolat, ci formând complexe dotate cu activităţi multiple şi adesea adsorbite pe fosfolipide. Aceste observaţii au determinat propunerea unor scheme de coagulare ce subliniază apariţia unor astfel de complexe. Este cazul schemei trifazice a coagulării (Blomback, 1966) sau al celei a coagulării în patru trepte (Hemker, 1970) (fig. 5.40).

A. **Formarea activatorilor protrombinei.** După cum factorii ce participă la acest proces sunt de origine strict sanguină sau şi de origine tisulară, se descriu un mecanism intrinsec şi, respectiv, un mecanism extrinsec.

a) Calea extrinsecă. Este urmată ori de câte ori, prin lezarea peretelui vascular, sângele vine în contact cu ţesuturile. În aceste condiţii, tromboplastina tisulară (F. III) împreună cu ionii de Ca^{2+} (F. IV) şi

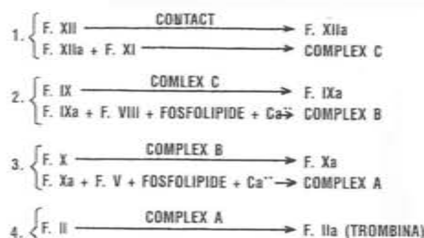


Fig. 5.40. Ipoteza coagulării în patru trepte (după Hemker, 1970).

proconvertina (F. VII) se completează, formând un complex dotat cu activitate enzimatică. Acesta, la rândul său, se fixează pe factorul Stuart-Power (F. X), trecându-l în forma activată (F. Xa), capabilă să activeze la rândul său proaccelerina (F. V) ce se adaugă complexului. Se formează astfel activatorul extrinsec, cu activitate protrombinazică. În acest complex, activitatea enzimatică se datorează F. Xa, restul factorilor jucând un rol de acceleratori ai procesului.

b) Calea intrinsecă. Factorul Hageman (F. XII) trece în forma activă printr-unul din mecanismele mai sus citate. În această formă el acționează asupra globulinei antihemofilice C (F. XI), pe care o activează. În acest proces intervine kininogenul cu greutate moleculară mare, care fixează F. XI de suprafața lezată unde se află F. XIIa. Este posibil uneori ca lanțul de reacții să fie inițiat la nivelul celei de a doua trepte. Factorul XI ar fi sensibil la acțiunea acelorași condiții activante ca factorul XII. În forma activată și în prezența ionilor de calciu (F. IV), factorul XI acționează asupra globulinei antihemofilice B (F. IX), activând-o. S-a descris și posibilitatea activării factorului IX de către „complexul extrinsec" (F. VIII, F. III, F. IV). Factorul IXa acționează asupra globulinei antihemofilice A (F. VIII), pe care o activează. Pentru acest efect este necesară prezența calciului și a factorului 3 plachetar. Se consideră că, de fapt, factorul VIII împreună cu factorul IXa, factorul 3 plachetar și factorul IV ar forma un complex dotat cu activitate enzimatică, capabil să determine activarea factorului X. Este posibil ca și această treaptă să reprezinte, de fapt, doar un proces de adăugare a factorului XI la complexul deja format. Într-un ultim moment, prin acțiunea asupra factorului V, ce se adaugă în calitate de coenzimă, se formează activatorul protrombinic intrinsec.

B. **Formarea trombinei active.** Este procesul prin care protrombina plastmatică (F. II) trece într-o enzimă activă – trombina (F. IIa). Reluând unele date de mai sus, această activare poate avea loc prin mecanism intrinsec sau extrinsec. Calea intrinsecă este considerată ca fiind secundară. Cele două căi converg la nivelul factorului X, a cărui activare, urmată de activarea factorului V, reprezintă calea finală comună a formării activatorului protrombinic. Factorul VII nu intervine decât în calea extrinsecă, pe când factorii XII, XI, IX și VIII nu intervin decât în calea intrinsecă.

Pentru a-și desfășura acțiunea, este absolut necesar ca activatorul protrombinic să conțină o fracție lipidică. Aceasta este furnizată de tromboplastina tisulară (F. III), în calea extrinsecă, și de f. 3 plachetar, în calea intrinsecă.

Odată formată, trombina acționează în *feed-back* pe lanțul reacțiilor descrise. Astfel, în concentrații reduse, ea exercită efecte activatoare la nivel trombocitar (eliberarea de f. 3), la nivelul F. VIII și F. X. Astfel de concentrații apar nu numai la începutul procesului de coagulare propriu-zis, ci și în condiții normale, datorită stimulării permanente a sistemului prin microtraumatismele sau modificările infime de structură ale endoteliului vascular. În concentrații mari, trombina exercită efecte de inhibiție a activării factorilor VIII și X, prevenind astfel extinderea excesivă a coagulării.

C. **Formarea fibrinei.** Din momentul în care devin disponibile primele cantități de trombină activă, se declanșează procesul de formare a fibrinei. Acest proces evoluează în trei etape: proteolitică, de polimerizare și de stabilizare.

Faza proteolitică: trombina atacă regiunea aminoterminală a lanțurilor A alfa și B beta, scindând legăturile arginil-glicinice și eliberând rapid fibrinopeptidul A și apoi fibrinopeptidul B. Astfel rezultă din fibrinogenul plasmatic monomeri de fibrină.

Faza de polimerizare: monomerii de fibrină se polimerizează neenzimatic, spontan, cap la cap și lateral, formând un polimer fără legături covalente (fibrina S).

Faza de stabilizare: se caracterizează prin introducerea legăturilor covalente în structura polimerului S (solubil). Procesul are loc în prezența unei transglutaminaze (f. 8). Activată de trombină sau de F. Xa (în prezența Ca^{2+}), enzima introduce legături izopeptidice între grupările epsilon-aminice ale lizinei și grupările gamma-carboxiamidice ale glutaminei, cu eliminare de amoniac. Se stabilizează rapid dimerii gamma-gamma și apoi, mai lent, polimerii alfa.

D. **Retracția cheagului.** După formarea trombusului de fibrină etanș și solid ancorat se realizează retracția acestuia, care asigură condiții de hemostază perfectă. Acest proces de retracție este atribuit în bună parte trombocitelor ce ar acționa retrăgându-și pseudopodele. La acest proces participă trombostenina, ATP și retractozimul plachetar.

Teoria autocatalizei (Seegers)

Pornind de la cercetări *in vitro* asupra identității factorilor coagulării, Seegers și școala sa au ajuns de la jumătatea deceniului trecut la o ipoteză mult simplificată privind mecanismul coagulării (fig. 5.41).

Seegers consideră că protrombina este o proteină plasmatică labilă, capabilă, prin scindare autocatalitică (în prezența Ca^{2+}, F. III și f. 3), să genereze nu numai trombină, ci și alți produși cu activitate enzimatică, pe care i-a numit autoprotrombine. Aceștia, ca și trombina, ar acționa în *feed-back*, determinând scindarea a noi cantități de protrombină. Trombina astfel formată acționează asupra fibrinei în modul deja descris (vezi mai sus).

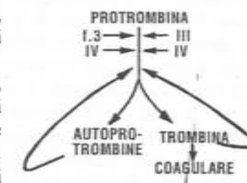


Fig. 5.41. Teoria coagulării (Seegers).

Conform acestei teorii, odată inițiată, coagularea intră într-un cerc vicios, ce nu poate fi întrerupt decât prin acțiunea factorilor anticoagulanți. Recent s-a demonstrat identitatea chimică dintre factorul VII și autoprotrombina I, factorul IX și autoprotrombina II, factorul X și autoprotrombina Ic.

Controlul coagulării. Extinderea procesului de coagulare dincolo de limitele necesare, precum și coagularea intravasculară diseminată sunt prevenite prin intervenția a o serie de factori cu rol anticoagulant (fig. 5.42).

Fluxul sanguin. Torentul circulator contribuie prin efectele sale mecanice la fragmentarea fibrinei, care este ulterior distrusă. Pe de altă parte, îndepărtarea și diluția factorilor activați din zona interesată contribuie, de asemenea, la delimitarea procesului.

Clearance-ul factorilor activi. Factorii plasmatici activați în circulație sunt în permanență metabolizați și inactivați la nivel de ficat, sistem reticulo-endotelial și plămân. În felul acesta, se realizează o reducere a concentrației lor sub limita necesară evoluției extensive a coagulării.

Antitrombinele plasmatice. În plasmă s-a descris prezența a nouă factori sau activități cu rol antitrombinic (antitrombinele I–IX). Dintre acestea mai cunoscute sunt:

– antitrombina I, reprezentată, de fapt, de efectul trombin-adsorbant al fibrinei. Aceasta asigură inactivarea a 85–90% din trombina formată;

– antitrombina III este o alfa-globulină răspunzătoare de inactivarea progresivă a trombinei adsorbite de fibrină. Inactivează, de asemenea, factorii III, VII și X, precum și plasmina. Joacă rol de cofactor al heparinei;

– $alfa_2$-macroglobulin-inhibitorul reprezintă cca 25% din activitatea antitrombinică a plasmei. Inactivează trombina prin complexare ireversibilă;

– $alfa_1$-proteolitic-inhibitorul formează o fracție minoră a activității antitrombinice plasmatice.

Antifactorii plasmatici. Sunt inhibitori ai factorilor procoagulanți descriși mai sus. Numărul lor este relativ mare, dar identificarea lor este încă dificilă și incompletă.

Factorul X ar fi inhibat de autoprotrombina IIa, antitrombinele II și III, heparină etc. S-au descris, de asemenea, doi inactivatori proteici ($alfa_2$-globuline) ai complexului tromboplastinic plasmatic (F. Xa, V, IV, f. 3).

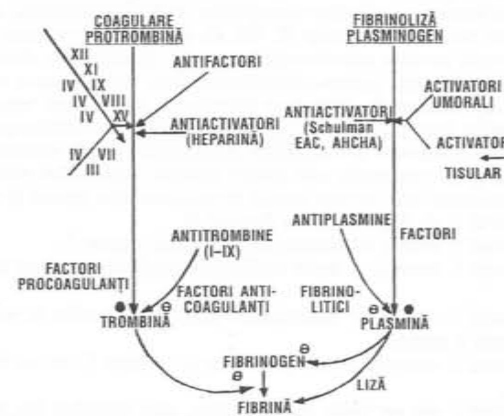


Fig. 5.42. Controlul coagulării.

Se citează numeroşi inactivatori ai factorilor III, V, VII, VIII, XII. În acelaşi cadru se situează şi activitatea anti-V şi anti-VIII a concentraţiilor mari de trombină.

Heparina. Este un polizaharid conjugat produs în plămân şi ficat. Este stocată şi transportată de mastocite şi polimorfonucleare bazofile. Acţionează ca un antiactivator al protrombinei în prezenţa unui cofactor (antitrombina III); favorizează, de asemenea, adsorbţia trombinei pe fibrină. Este neutralizată de f. 4 plachetar, eliberat în momentul formării trombusului alb.

Sistemul fibrinolitic. Sistemul procoagulant, fibrinoformator descris mai sus, este dublat şi limitat în acţiunea sa de existenţa unui sistem anticoagulant, fibrinolitic. Cele două sisteme sunt alcătuite din aceleaşi elemente de bază. Ambele se centrează pe acţiunea exercitată asupra fibrinogenului sau fibrinei de către o enzimă ce rezultă din activarea unui precursor plasmatic inactiv.

Activarea precursorului este determinată şi accelerată de factori plasmatici şi umorali. Acţiunea acestora poate fi redusă sau blocată datorită existenţei antiactivatorilor (antifactori). În fine, în ambele sisteme, activitatea enzimei fibrinoformatoare, respectiv fibrinolitică, poate fi blocată prin antienzime specifice. Prin acţiunea lor conjugată şi armonioasă, cele două sisteme limitează procesul de coagulare la dimensiunile strict necesare, fără a-i permite extinderea ce creează factori de risc pentru întregul organism.

Cuplul plasminogen-plasmină. Reprezintă echivalentul fibrinolitic al cuplului fibrinoformator protrombină-trombină. Plasminogenul este o euglobină plasmatică, cu Mr de 140 000, care se fixează în cantităţi mici de fibrină.

Prin activare, el eliberează plasmina, o enzimă proteolitică activă, ce hidrolizează fibrina formată, transformând-o în fragmente solubile. Plasmina are şi capacitatea de a distruge fibrinogenul, precum şi unii factori procoagulanţi (V, VIII). Acţiunea sa hidrolitică a fost descrisă şi în cazul factorilor din sistemul complement şi al unor hormoni (STH, ACTH etc.). Prin aceste acţiuni, plasmina limitează extinderea trombusului de fibrină şi previne coagularea intravasculară.

Factorii activatori ai plasminogenului (proactivatori). Transformarea plasminogenului în plasmină se realizează, sub acţiunea activatorilor specifici, în două etape. Într-o primă etapă, glutamin plasminogenul nativ, cu afinitate redusă pentru fibrină, este transformat în lizin plasminogen, cu afinitate crescută pentru fibrină. Acesta este scindat, fie prin acţiunea enzimatică a unor activatori (urokinază), fie prin acţiunea autocatalitică a unui compus activ, format prin cuplare cu alţi activatori (streptokinază). În urma scindării, rezultă plasmina activă, ce acţionează asupra fibrinei pe care s-a fixat (fig. 5.43).

S-au descris două tipuri de activatori: umorali (rapizi) şi tisulari (lenţi). Activatorul umoral se află în plasmă sub o formă de proactivator, fiind activat de lizokinazele eliberate din celulele endoteliale sub acţiunea unor factori declanşatori variaţi. S-a emis ipoteza că proactivatorul ar fi identic cu prekalicreina şi că activarea sa ar avea loc sub acţiunea factorului XIIa. În acest caz, activatorul plasminei ar fi însăşi kalicreina sau factorul XIa. Acest mecanism ar reprezenta încă un aspect al cuplării multiple dintre coagulare şi fibrinoliză. Activatorul tisular lent ar fi stocat în lizozomii din numeroase ţesuturi (uter, prostată, tiroidă, suprarenale, plămâni etc.) şi endoteliі vasculare, de unde este eliberat de obicei în momentul distrucţiilor celulare.

Fig. 5.43. Activarea locală a plasminogenului în zona cheagului de fibrină dintr-un vas mic (după Williams, 1972).

Factorii antiactivatori. Acţiunea activatorilor este contracarată de prezenţa antiactivatorilor. Se cunosc o serie de antiactivatori naturali, cum ar fi factorul Schulman sau antistrepto- şi antilizokinaza. Cercetările chimice şi farmacologice au pus în evidenţă acţiunea antiactivatoare a unor produşi naturali sau sintetici străini organismului, cum ar fi acidul epsilon-aminocaproic (EAC), inhibitorul din soia, acidul transamino-metilciclohexancarbazolic (AMCHA) etc. Aceşti produşi, alături de cei purificaţi din plasmă, pot fi utilizaţi în controlul fibrinolizei la fel cum activatorii (în special streptokinaza) se utilizează în controlul trombozelor.

Factorii antiplasminici. Reprezintă echivalentul funcţional al antitrombinelor din sistemul procoagulant. S-au descris două antiplasmine. Una dintre acestea este o alfa$_2$-

macroglobulină, sintetizată în ficat. Aflându-se în circulaţie, ea inactivează plasmina imediat după formare, nelăsându-i decât timpul necesar unei acţiuni locale limitate. O a doua antiplasmină are o acţiune lentă şi este o alfa$_1$-globulină, sintetizată în pancreas şi parotidă.

5.2.10.3. Tulburările hemostazei normale

Aşa cum a reieşit din cele expuse, pentru desfăşurarea normală a hemostazei sunt necesare: normalitatea peretelui vascular, a funcţiei trombocitare şi a acţiunii celor două sisteme pro- şi anticoagulant. Orice alterare a acestor condiţii determină tulburări de hemostază cu grave repercusiuni locale şi generale.

Perturbări de natură parietală: apar fie în alterări locale ale peretelui vascular (telangiectazii etc.) sau prin alterări generale ale rezistenţei şi permeabilităţii peretelui capilar (fragilitatea vasculară ereditară, diabetică, scorbutică). Se însoţesc de obicei de mici hemoragii externe sau intratisulare locale (epistaxis) sau extinse (peteşii, purpură). Din aceeaşi categorie fac parte hemoragiile prin lezarea mecanică, traumatică a vaselor. Leziuni vasculare pot apărea şi sub acţiunea unor agenţi agresori, cum ar fi cei microbieni (streptococ), toxici (arsenic, sulfamide), histamina. Sunt frecvente, de asemenea, lezările prin agenţi imunologici, acţionând în cadrul reacţiilor alergice şi anafilactice. Tulburările, în cazul în care nu sunt evidente, pot fi obiectivate şi prin proba Rumpel-Leede.

Perturbări de natură trombocitară: trombopeniile (sub 150 000/mm^3) se însoţesc în mod obişnuit de tulburări hemoragice (purpură). Ele pot apărea fie prin defect de producere (congenital, toxic, infecţios etc.), fie prin exces de distrugere (hipersplenism, traumatisme chirurgicale, intoxicaţii etc.). Tulburări hemoragice pot apărea şi în situaţia unor modificări ale capacităţii funcţionale trombocitare (trombopatii, trombastenii), manifestate mai ales prin lipsă de adezivitate plachetară, deficit de factor 3, fragilitate.

Perturbări prin deficite ale factorilor coagulării: deficitul ereditar de factor VIII şi, mai rar, de factor IX determină hemofiliile A şi, respectiv, B. Alături de aceste forme hemoragice majore s-au descris şi aşa-zisele pseudohemofilii prin deficit de factor XI (hemofilia C) sau XII.

Deficite pot apărea şi în cazul protrombinei, factorilor V, VII, X, XIII. Aceste deficite, ca şi cele ale fibrinogenului, pot sta la originea diverselor sindroame hemoragice.

Perturbări prin disfuncţia sistemului fibrinolitic: fibrinoliza exagerată, cauzatoare de hemoragii, poate apărea în stările de stres (emoţii, oboseală), în intervenţii chirurgicale, insuficienţe hepatice, accidente transfuzionale, supradozaj de medicamente etc. (fig. 5.44).

Fig. 5.44. Factorii fizio-farmacologici cu rol în declanşarea fibrinolizei.

Un aspect deosebit este prezentat de coagularea intravasculară diseminată. Aceasta apare în alterările endoteliului capilar (traumatisme, arterite), stază capilară (insuficienţă cardiacă, varice) prezenţa unor factori trombogeni (hiperfibrinemie, AGL, acid lactic, ADP, veninuri etc.). Într-un prim moment, se formează mici agregate trombotice diseminate datorate activării difuze a trombinei. Consumul excesiv de factor procoagulant determină, într-o a doua fază, apariţia unei hipocoagulabilităţi, urmată de o fibrinoliză exagerată. În acest cadru, apar tulburări hemoragice diseminate de o gravitate deosebită.

5.2.10.4. Explorarea hemostazei şi fibrinolizei

Metodele de explorare a hemostazei şi fibrinolizei sunt numeroase, mai ales datorită complexităţii mecanismelor ce antrenează o multitudine de factori. Aceste metode cuprind investigarea principalelor etape ale coagulării (vasculare, trombocitare, plasmatice), precum şi ale fibrinolizei.

Teste de fragilitate capilară. Principiu: se apreciază numărul de peteşii formate la nivelul plicii cotului fie după aplicarea unei ventuze, fie după aplicarea timp de 5 minute a unei presiuni (egale cu T.A. medie) cu ajutorul unui manşon pneumatic. Rezultate: se exprimă în număr de peteşii pe o arie circulară (r = 20 mm). Normal – până la 10: slab pozitiv (+); pozitiv (++): 20–30; pozitiv (+ + +): 30–40; intens pozitiv (++++): 30–50 de peteşii.

Teste trombocitare. 1. *Numărătoarea trombocitelor.* Principiu: se realizează direct în hemocitometru. Valori normale: 250 000 ± 50 000/mm^3 sânge.

2. *Adezivitatea plachetară* (retenţia plachetară). Principiu: se măsoară scăderea numărului de trombocite după trecerea sângelui nativ sau cu anticoagulant pe o suprafaţă străină în condiţiile standard stabilite pentru fiecare laborator.

3. *Disponibilitatea de factor 3 plachetar.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei îmbogăţite în trombocite incubate cu o suspensie de caolin.

4. *Retracţia cheagului.* Principiu: se măsoară volumul procentual de lichid expulzat dintr-un cheag de plasmă în timp de o oră. Valori normale: peste 85%.

5. *Agregabilitatea plachetară.* Principiu: se înregistrează dinamica agregării trombocitelor în plasma îmbogăţită cu plachete, în comparaţie cu un subiect normal. Agregarea se induce fie direct (adăugare de ADP), fie indirect (soluţie de colagen). Măsurarea se face fotoelectric într-un agregometru înregistrator.

6. *Testul Biggs-Douglas.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei normale din momentul punerii în contact cu un sistem format din plasmă adsorbită şi ser normal cu suspensie plachetară de cercetat, incubate cu $CaCl_2$. Rezultate: 8–12 s (pentru o incubare de 9 min).

7. *Timpul de sângerare.* Principiu: se măsoară timpul de sângerare la nivelul unei incizii standard a zonei mediane a lobului urechii. Rezultate: normal: 2–4 minute; patologic: peste 6 minute (între 4 şi 6 minute se repetă).

Teste de investigare a timpului plasmatic al hemostazei.

a) Metode globale *(screening):*

1. *timpul de coagulare a sângelui total.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a sângelui *in vitro* (eprubetă, lamă, capilare etc.). Valorile diferă în funcţie de metodă;

2. *timpul Howell.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei oxalatate, bogată în trombocite după recalcifiere. Apreciază atât funcţia trombocitară, cât şi activitatea factorilor plasmatici. Rezultate: 60–120 s (eprubete obişnuite, plasmă bogată în trombocite);

3. *testul de toleranţă la heparină.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei recalcifiate în prezenţa heparinei. Rezultate: la 0,5 U.H. timpul de coagulare este de 4 ori timpul Howell. Scăderi cu peste 25% sunt semnificative pentru prezenţa unei hipercoagulabilităţi;

4. *consumul de protrombină.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei normale în prezenţa unui amestec de ser de cercetat, tromboplastină şi Cl_2Ca. Rezultate: valorile peste 45 de secunde sunt normale. Valorile mai reduse indică remanenţa protrombinei neconsumate în serul de cercetat, care este probabil deficitar în protrombină;

5. *trombelastrografia.* Principiu: este o metodă de determinare a coagulabilităţilor globale şi fibrinolizei, care permite aprecierea cineticii de formare şi calităţii cheagului sanguin pe baza unor parametri specifici (fig. 5.45). Valorile normale sunt prezentate, în mare, în tabelul alăturat (tabelul 5.IV).

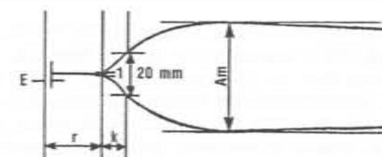


Fig. 5.45. Trombelastograma cu parametrii clasici. E, timpul de umplere. r, timpul de reacţie. k, viteza de reacţie trombină – fibrinogen. Am, amplitudinea maximă.

TABELUL 5.IV

Parametrii trombelastografiei în cazul sângelui uman integral nativ
(după Pieptea şi colab., 1979)

Limita de hipocoagulare	*Simbol*	*Parametru*	*Limita de hipercoagulare*
20	r	Perioada de reacţie	10
25	a	Parametrul cuantic al coagulării	30
10	X_c	Abscisa centrului trombodinamic	5
6	y_c	Ordonata centrului trombodinamic	8
300		Parametrul ritmului de coagulare	75
44°		Trombogonion	55°
0,94	tg	Viteza maximă a coagulării	1,45
100	x_m	Abscisa punctului de coagulare maximă	50
179°		Unghiul de relaxare a cheagului	177°
0,01	tg	Viteza de relaxare a cheagului	0,05
12 min	K	Viteza de coagulare	7 min
40 mm	A_m	Amplitudinea maximă	60 min
80	E_{mx}	Elasticitatea maximă	150

b) Metode de explorare a căii extrinseci:

1. *timpul Quick (TQ).* Principiu: se determină timpul de coagulare a plasmei oxalatate (săracă în trombocite), în prezenţa unui exces de tromboplastină tisulară şi calciu. Se ocolesc astfel factorii sistemului intrinsec (VIII, IX, XI si XII). Valori: 13–15 s (sau 90–100% faţă de plasma normală). Depăşirea acestor valori indică existenţa unui deficit de F. VII atunci când calea intrinsecă se dovedeşte a fi normală;

2. *metode specifice.* Principiu: alungirea timpului Quick indicând un deficit al căii extrinseci; activitatea specifică a oricăruia dintre factorii implicaţi (II, V, X) poate fi stabilită făcând să varieze doar compoziţia reacţiilor. La plasma de cercetat se adaugă toţi factorii, cu excepţia celui de cercetat. Dacă timpul de coagulare se normalizează, este de presupus că plasma de investigat nu prezintă un deficit al factorului în cauză.

c) Metode de explorare a căii intrinseci:

1. *timpul de tromboplastină parţială (PTT)* (fig. 5.46). Principiu: este un test global intrinsec şi reprezintă timpul de coagulare a plasmei sărace în trombocite, din momentul adăugării de cefalină din creier uman (suspensie 1%) şi calciu. Valori: 70–110 s;

2. *timpul de tromboplastină parţială activat (PATT).* Principiu: este PTT al unei plasme activate prin adăugare de caolin. Valori: 45–60 s;

3. *metode specifice.* Ca în cazul căii extrinseci, este posibilă determinarea specifică a factorilor V, VIII, IX, X, XI şi XII utilizând succesiv sisteme de reacţie în care se introduc din afară toţi factorii, cu excepţia celui de investigat.

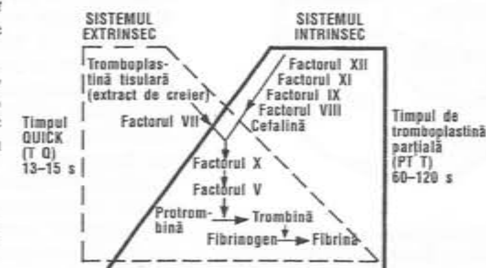


Fig. 5.46. Factorii exploraţi prin determinarea timpului de protrombină (timpul Quick) şi a timpului de tromboplastină parţială (PTT).

FIZIOLOGIE SPECIALĂ

6. FIZIOLOGIA INIMII

Aparatul cardio-vascular, reprezentat de inimă, artere, capilare şi vene, asigură deplasarea sângelui la nivelul ţesuturilor şi organelor în vederea realizării schimburilor nutritive şi respiratorii celulare şi a îndepărtării produşilor toxici de degradare. Inima ca organ propulsor prevăzut cu un sistem propriu de aprindere, generator de contracţii ritmice autoîntreţinute, îndeplineşte rolul unei veritabile motopompe biologice ce furnizează energia necesară deplasării sângelui în circuitul închis al marii şi micii circulaţii. La rândul lor, arterele, arteriolele, capilarele, venulele şi venele formează o vastă reţea de tuburi elastice cu structură şi funcţii diferite, ce vor fi prezentate în subcapitolele consacrate circulaţiei arteriale, capilare şi venoase.

Marea şi mica circulaţie, fiind dispuse în serie, funcţionează în regim presional diferit şi îndeplinesc roluri fiziologice distincte. În cazul marii circulaţii (sistemice), sângele parcurge circuitul: ventricul stâng-artere-arteriole-capilare-venule-vene-atriu drept, prezentând trei segmente – de distribuţie (ventricul stâng, aortă şi ramurile sale), de schimb (capilare şi venule) şi colector (vene şi atriu drept). Mica circulaţie asigură deplasarea sângelui din ventriculul drept la plămâni prin arterele pulmonare şi înapoi în atriul stâng prin venele pulmonare. Pe plan funcţional, aparatul cardio-vascular asigură transportul de substanţe nutritive şi dăunătoare, participă la procesele de adaptare şi apărare ale organismului şi coordonează funcţiile somato-vegetative cu ajutorul factorilor umorali activi din plasmă, în vederea asigurării echilibrelor homeostazice.

6.1. PARTICULARITĂŢILE MORFO-FUNCŢIONALE ALE INIMII

Inima este un organ musculo-cavitar globulos, care îndeplineşte atât un rol de rezervor sanguin, cât, mai ales, rolul de pompă aspiro-respingătoare, cu activitate ritmică sistolo-diastolică. Ea are importanţă esenţială în asigurarea diferenţelor de presiune necesare circulaţiei sângelui în arborele vascular (fig. 6.1).

În scara animală, acest organ circulator central evoluează treptat, de la forma simplă a unui tub muscular, la forme din ce în ce mai complexe, prevăzute cu atrii şi ventricule, în care apar ulterior septuri mediane. Acestea separă cordul drept, în care circulă sânge venos, de cordul stâng, care pompează sânge arterial. Separarea completă a inimii drepte de cea stângă şi, prin urmare, a marii circulaţii de mica circulaţie apare la păsări şi mamifere. Etapele acestei evoluţii filogenetice pot fi regăsite şi în evoluţia ontogenetică a embrionului uman. La acesta, inima se dezvoltă din doi muguri mezodermici simetrici, situaţi de o parte şi de alta a extremităţii orale a conului primitiv. Iniţial se dezvoltă conul ventricular, care îşi începe activitatea contractilă odată cu începerea formării atriilor, urmată de formarea sinusului venos. Acesta preia controlul ritmului cardiac înaintea apariţiei sistemului conductor sau a fibrelor nervoase în interiorul organului.

Inima este alcătuită din trei structuri distincte, ce se suprapun de la exterior spre cavitatea centrală: pericardul, miocardul şi endocardul.

Pericardul este un sac dublu, în care se află câţiva cm^3 de lichid seros, cu rol de lubrifiere. Are şi rolul de a limita expansiunea şi umplerea diastolică, mai ales a ventriculului drept, protejând astfel circulaţia pulmonară împotriva unei eventuale supraîncărcări (congestie). Pericardul serveşte şi ca suport pentru atrii,

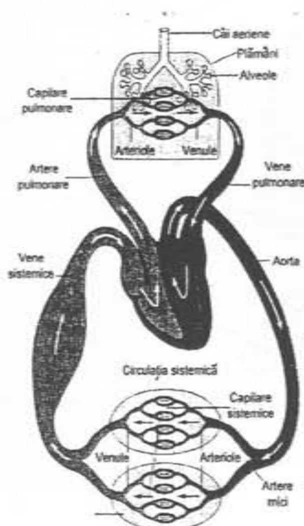


Fig. 6.1. Reprezentarea schematică a marii şi micii circulaţii, indicând sectoarele distensibile şi de rezistenţă (modificat după Guyton, 1976).

împiedicând regurgitarea sângelui din ventricule în auricule în cazul unor presiuni sistolice ventriculare deosebit de ridicate.

Miocardul este constituit, la rândul său, din fibre musculare cardiace, un sistem excito-conductor şi un schelet fibros care, împreună cu endocardul, participă la formarea sistemului valvular.

Fibrele musculare cardiace sunt dispuse în straturi suprapuse, ancorate de scheletul fibros. La nivelul atriilor se descriu două straturi atât de subţiri, încât muşchiul atrial este translucid: un strat înconjoară complet ambele atrii, în timp ce al doilea, dispus perpendicular pe primul, este independent pentru fiecare atriu. La nivelul ventriculelor se descriu patru sisteme de fibre musculare:

- sistemul sino-spiral superficial, cu originea şi inserţia pe inelul tricuspidei;
- sistemul bulbo-spiral superficial, cu ambele inserţii pe inelul mitralei;
- sistemul sino-spiral profund, care înconjură ambele ventricule;
- sistemul bulbo-spiral profund, care înconjură doar ventriculul stâng.

Aceste sisteme de fibre (fig. 6.2. *A, B, C, D*) acţionează în sensul reducerii diametrelor longitudinal şi, mai ales, transversal ale cavităţilor ventriculare în timpul sistolei.

Fibrele ce intră în alcătuirea ţesutului muscular cardiac au diametrul de cca 15–25 µm, lungimea de 150 µm şi un aspect striat, identic cu cel al muşchiului scheletic. Ele sunt delimitate de o membrană celulară, sarcolema.

Sarcolema are o grosime de 7-9 nm şi este alcătuită dintr-un strat dublu fosfolipidic, în care sunt inserate molecule proteice care constituie: pompe ce utilizează energia eliberată de ATP pentru a mişca moleculele împotriva gradientelor electro-chimice, dispozitive de schimb *(exchanger)*, care folosesc energia gradientelor existente pentru a transporta anumite molecule una câte una, canale constituite din pori cu o anumită selectivitate pentru diferiţi ioni pe care îi transportă folosind gradientele existente.

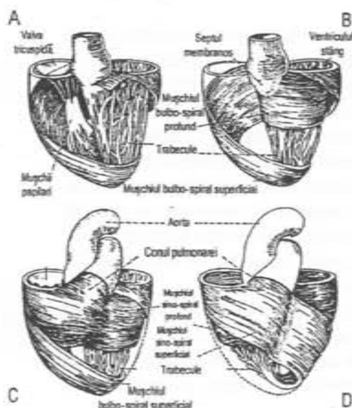


Fig. 6.2. Anatomia funcţională a cordului uman. *A*, Muşchiul bulbo-spiral superficial formează învelişul extern al porţiunii drepte şi stângi a ventriculelor până la apex. *B*, Muşchiul bulbo-spiral profund înfăşoară porţiunea bazilară a ventriculului stâng. *C*, Muşchiul sino-spiral profund încercuieşte camerele ventriculare dreaptă şi stângă. *D*, Muşchiul sino-spiral superficial reprezintă contrapartea muşchiului bulbo-spiral superficial (după Rushmer, 1976).

Canalele joacă un rol important în controlul fenomenelor electrice celulare, funcţionarea lor fiind dependentă de voltaj sau de numeroşi liganzi reprezentaţi de hormoni, neurotransmiţători, Ca^{2+}.

Membrana mai conţine enzime (ATPaza, adenilat ciclaza), a căror activitate poate fi afectată în unele condiţii patologice, cum ar fi stările de ischemie-reperfuzie, insuficienţa cardiacă.

Receptorii membranari reprezintă dispozitive moleculare proteice, specializate pentru interceptarea semnalelor transmise de diferite substanţe active.

În zona internă a membranei sunt situate proteinele G, denumite astfel pentru că se leagă de guanin nucleotizi, constituite din 3 subunităţi α, β, γ. Cele mai importante proteine G sunt G_s (stimulatoare), G_i (inhibitoare) sau G_q.

Activarea proteinelor G duce la influenţarea activităţii unor canale ionice (canale de K^+ sau Ca^{2+}) sau a unor enzime (adenilat ciclaza, fosfolipaza C).

Structura specifică a membranei asigură transportul diferitelor substanţe la nivel celular. Transportul pasiv are loc în sensul gradientelor electro-chimice, în timp ce pentru transportul activ împotriva acestor gradiente este necesară intervenţia unor pompe, cum ar fi pompa de Na^+,K^+, care asigură menţinerea compoziţiei ionice a celulelor prin expulzarea a 3 Na^+ contra 2K^+ pentru fiecare moleculă de ATP desfăcută.

Fibrele miocardice prezintă zone de apoziţie strânsă, numite discuri intercalare.

Discurile au o porţiune transversală, dispusă în unghi drept, cu axul longitudinal al fibrelor musculare la extremităţile celulei, la nivelul unei linii Z. Aceste zone au adesea o dispoziţie în zig-zag. Porţiunile transversale învecinate sunt frecvent conectate prin segmente longitudinale, ce se întind în lungul sarcomerului până la următoarea linie Z. Caracterul de sinciţiu funcţional, electric şi mecanic al ţesutului miocardic este asigurat prin rezistenţă electrică extrem de scăzută şi legăturile intercelulare ferme realizate la nivelul discurilor intercalare. La nivelul acestor structuri, s-au descris trei tipuri de specializări joncţionale:

- *macula adherens* (desmosomi), care asigură adeziunea strânsă între celulele adiacente longitudinal;
- *fascia adherens*, care ocupă majoritatea porţiunii transversale a discului şi la nivelul căreia se inseră filamentele subţiri de actină ale ultimului disc clar; împreună cu desmozomii, aceasta asigură solidaritatea mecanică a fibrelor adiacente;
- *nexusul* (joncţiunea strânsă), ce se găseşte în partea laterală a discului, nu oferă inserţie filamentelor contractile şi pare a se afla în afara direcţiei de exercitare a forţei mecanice. La acest nivel, apoziţia membranară este foarte strânsă şi există o reţea de canale care traversează ambele membrane şi care constituie conexonii. Aceştia sunt alcătuiţi din proteine numite conexine care pot fi de mai multe tipuri, ceea ce are importanţă în determinarea vitezei de conducere în miocard.

Viteza de conducere în sens longitudinal de la o fibră la alta este de două ori mai mare decât viteza de conducere în sens transversal, tocmai datorită conexonilor.

Fibra musculară cardiacă conţine câţiva nuclei situaţi central, în sarcoplasmă. Aparatul metabolic energoformator, reprezentat de mitocondrii, este deosebit de dezvoltat. Mitocondriile ocupă cca 30–40% din volumul celulei. Aparatul contractil al fibrei miocardice (fig. 6.3 *A, B, C, D*) reprezintă cca 50% din volumul celulei şi are o structură asemănătoare cu cea observată în muşchiul scheletic. Miofilamentele groase, de miozină, şi subţiri, de actină, sunt grupate în discuri (benzi) întunecate (anizotrope-A) şi, respectiv, clare (izotrope - I). În centrul discurilor clare se află membrana Z, care se continuă transversal până la nivelul sarcolemei, servind ca zonă de ancorare a filamentelor de actină şi separând sarcomerele între ele. În centrul discului întunecat se află stria clară (stria Hensen - H), ce marchează centrul sarcomerului, zona în care nu se formează punţi transversale acto-miozinice. În afara aparatului metabolic şi al celui contractil, o semnificaţie morfo-funcţională deosebită la nivelul fibrei musculare cardiace o au două tuburi longitudinale. Ansamblul format dintr-un tub în „T" şi cele două cisterne care îl mărginesc este numit *triadă* şi are o semnificaţie deosebită în procesul cuplării excitaţiei cu contracţia (fig. 6.3 *A, B, C*) datorită intervenţiei în transportul, legarea şi depozitarea Ca^{2+}. Eliberat de la acest nivel, Ca^{2+} poate ajunge rapid la miofibrile, unde reacţionează cu sistemul troponină-tropomiozină cu efecte asupra contracţiei. În reticul există un canal de Ca^{2+} care poate fi activat de pătrunderea acestuia în interiorul celulei. Reticulul sarcoplasmatic participă şi la relaxare prin pomparea activă a Ca^{2+} din zona miofilamentelor cu ajutorul unei pompe de Ca^{2+}.

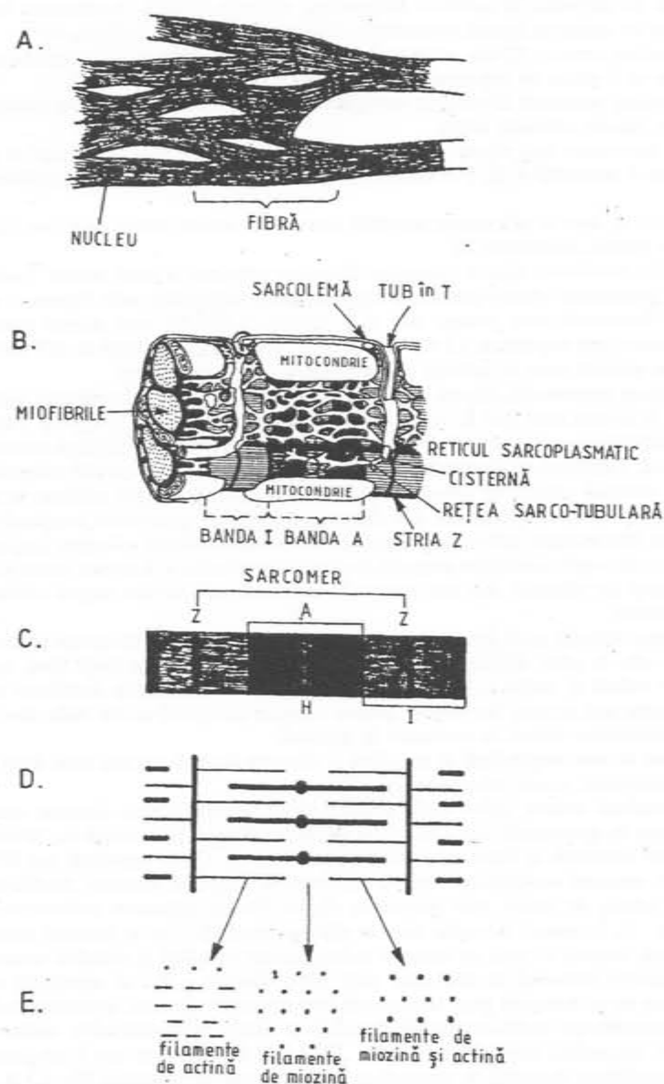


Fig. 6.3. Structura și ultrastructura fibrei miocardice. *A:* Țesutul miocardic. *B:* Ultrastructura fibrei miocardice. *C:* Sarcomerul, reprezentat schematic. *D, E:* Secțiuni transversale prin sarcomer.

Sistemul autonom excito-conductor cardiac este ansamblul anatomo-histologic intracardiac implicat în inițierea și propagarea impulsului sistolic. În componența sa, s-au individualizat următoarele structuri (fig. 6.4):

– *Nodulul sinusal Keith și Flack* (1906), considerat un rest embrionar din sinusul venos, are la om o grosime de cca 2 mm și o lungime de cca 2 cm, fiind situat între vena cavă superioară și atriul drept, în sulcus terminalis. Este format dintr-o aglomerare centrală de celule nodale (P), de dimensiuni reduse, de formă rotunjită, ovalară, cu aspect palid, lipsite de elemente contractile, în strâns contact și dotate cu automatism. Nodulul mai conține celule de tip intermediar (tranziționale) fusiforme, cu rare elemente contractile, și contacte de tip nexus, precum și celule miocardice propriu-zise. Nodulul este vascularizat de artera sinusală, ram din coronara dreaptă, și conține fibre simpatice și parasimpatice din vagul drept.

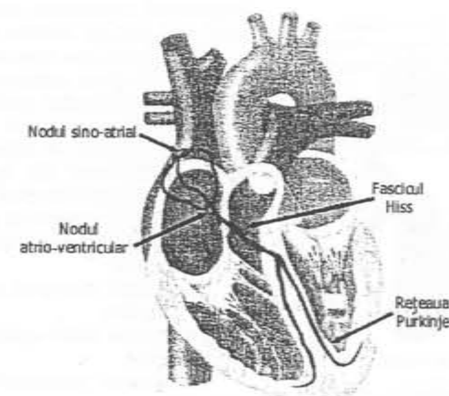


Fig. 6.4. Sistemul excito-conductor cardiac.

Nodulul sinusal îndeplinește rol de generator electric primar, care impune ritmul fiziologic al bătăilor cardiace.

– *Nodulul atrio-ventricular Aschoff-Tawara* (1892) este situat subendocardic, în partea dreaptă și posterioară a marginii inferioare a septului interatrial, lângă orificiul sinusului coronar. Este situat deasupra barierei transversale fibroase a inimii, reprezentând singura posibilitate de contact atrio-ventriculară. Fibrele musculare atriale din regiunea sinusului coronar se adună în evantai, se împletesc și se unesc cu regiunea superioară a nodulului.

Nodulul atrio-ventricular este format din celule asemănătoare celor din nodulul sinusal (celule P, celule tranziționale, fibre miocardice), la care se adaugă și celule de tip Purkinje mult alungite, ramificate, cu rol de conducere. Vascularizația este asigurată de artera coronară dreaptă, iar inervația din fibre parasimpatice din vagul stâng.

S-a descris existența unor căi preferențile de conducere a impulsurilor de la nodulul sino-atrial la cel atrio-ventricular. Deși nu au fost identificate histologic, aceste căi internodale, cu viteză de conducere mare, au fost bine caracterizate funcțional. S-au descris trei fascicule internodale (anterior, posterior și mijlociu), dintre care cel anterior (Bachmann), situat la marginea anterioară a septului interatrial, ar avea și rol în asigurarea sincronizării interatriale. Este posibil ca viteza mare de conducere în aceste zone să se datoreze orientării fibrelor miocardice, cu diametrul longitudinal paralel cu axa internodală și nu transversal pe aceasta.

În afara nodulului atrio-ventricular, la unele persoane poate apărea un fascicul atrio-ventricular suplimentar. Această anomalie realizează o cale de conducere atrio-ventriculară prin care impulsul de contracție se propagă spre ventricule mult mai rapid decât prin căile normale, unde propagarea este întârziată la nivelul nodulului atrio-ventricular. În aceste condiții, depolarizarea și sistola ventriculară au loc practic simultan cu sistola atrială, umplerea ventriculară fiind afectată (sindrom de preexcitare Wolf-Parkinson-White – W.P.W.).

– *Fasciculul His* continuă extremitatea ventriculară a nodulului atrio-ventricular. Trunchiul comun (lungime 20 mm, lățime 1–2 mm) se îndreaptă spre marginea posterioară a părții membranoase a septului interventricular și de aici în jos și înainte, spre marginea anterioară, fiind inclus și izolat într-un canal. În partea anterioară a septului, înaintea zonei de inserție a cupei septale a valvului tricuspide, pe inelul fibros

atrio-ventricular, fasciculul se bifurcă. Ramul stâng perforează membrana şi se aşează pe marginea superioară a septului muscular. Intrând în spaţiul subendocardic al ventriculului stâng, îndărătul unirii cupei anterioare şi cupei posterioare drepte a valvulei aortice, se divide în două ramuri (anterior şi posterior). Ramul drept coboară pe partea dreaptă a septului şi ajunge în spaţiul subendocardic drept, mai jos decât în cazul ramului stâng. Fasciculul este format predominant din celule Purkinje mari (până la 46 µm lungime), cu puţine miofribrile şi multă sarcoplasmă, ce conţine cantităţi mari de glicogen. Celulele dezvoltă conexiuni strânse cu fibrele subendocardice.

– *Reţeaua Purkinje*: ambele ramuri ale fasciculului His se continuă cu o reţea subendocardică de fibre Purkinje, ale cărei ramuri terminale pătrund în miocard.

Endocardul tapetează cavităţile atriale şi ventriculare, asigurând netezimea suprafeţelor ce vin în contact cu sângele circulant. El este alcătuit din trei straturi: primul strat, intern, este format din celule endoteliale care se continuă cu endoteliul vascular; stratul mijlociu, reprezentat de fibre colagene, elastice şi musculare, adăposteşte ţesutul nodal cardiac; stratul extern, format din ţesut conjunctiv lax, este adiacent miocardului şi se continuă cu endomisiul fibrelor musculare cardiace.

În general, endocardul atrial este mai gros decât cel ventricular. La nivelul orificiilor atrio-ventriculare şi originii marilor artere de la baza inimii, foiţa endocardică se răsfrânge pe scheletul fibros al valvulelor cardiace.

Integritatea structurală a endocardului previne depunerea fibrinei şi formarea de trombusuri la nivelul cavităţilor inimii, care, prin deplasare, pot obstrua diferite trunchiuri arteriale. Lipsa suprafeţelor rugoase constituie condiţia obligatorie a hemodinamicii cardio-vasculare normale.

Sistemul valvular cardiac este format dintr-un schelet fibro-conjunctiv inserat la nivelul orificiilor atrio-ventriculare şi al marilor vase şi acoperit de endoteliul endocardic. Marginea liberă a valvulelor (cuspide) este bogată în substanţă fundamentală, cu rol important în asigurarea plasticităţii sistemului valvular. Valvulele cardiace îndeplinesc rolul unor veritabile palete de dirijare a sângelui într-un singur sens. Ele sunt de două feluri: atrio-ventriculare şi semilunare (aortice şi pulmonare). Ambele tipuri de valvule se închid şi se deschid pasiv sub influenţa diferenţelor de presiune sistolo-diastolică, asigurate de pompa aspiro-respiratorie cardiacă.

– *Valvulele atrio-ventriculare stângi* sunt în număr de două, situate antero-lateral şi postero-lateral, delimitând orificiul mitral (bicuspidian), cu suprafaţa medie de 3–4 cm². Fiecare din cele două valvule are o faţă ventriculară, pe care se inseră cordajele tendinoase ale muşchilor papilari, şi o faţă atrială, în raport cu atriul stâng. Închiderea lor în timpul sistolei ventriculare împiedică refluarea sângelui în atriu. În timpul diastolei, cuspidele valvulare plutesc în torentul sanguin atrio-ventricular fără a opune vreo rezistenţă deplasării sângelui din atriul stâng în ventriculul respectiv.

Cordajele limitează deplasarea exagerată a valvulelor spre atriu, asigurând etanşeizarea închiderii valvulare.

– *Valvulele atrio-ventriculare drepte* sunt în număr de trei (anterioară, posterioară şi internă) şi delimitează orificiul tricuspidian. Prezentând aceleaşi feţe şi cordaje ca şi valvula mitrală, închiderea şi deschiderea lor se realizează prin mecanisme pasive, similare cu ale acesteia, deşi gradientele de presiune sistolo-diastolică sunt mult mai mici la nivelul cordului drept. În general, atât stenozele, cât şi insuficienţele valvulare atrio-ventriculare afectează performanţele motopompei cardiace, alterând profund hemodinamica marii şi micii circulaţii.

– *Valvulele semilunare aortice şi pulmonare* sunt identice, fiecare dintre ele fiind alcătuită din trei cuspide dispuse în „cuib de rândunică". Îndărătul valvulei semilunare aortice se găseşte dilataţia sinusului Valsalva, care evită astuparea ostiumului coronarian de către cuspidele valvulare. Închiderea şi deschiderea valvulelor semilunare se realizează prin mecanisme pasive asemănătoare celor de la nivelul valvulelor atrio-ventriculare. Ca şi acestea, cuspidele semilunare flotează în curentul sanguin în cursul sistolei, fără a opune vreo rezistenţă ejecţiei sistolice, pentru ca în diastolă să se închidă, ca urmare a tendinţei de refluare a sângelui spre ventricule. Datorită diferenţelor mari de presiune dintre acestea şi arterele emergente (aortă şi pulmonare), atât ejecţia sângelui, cât şi închiderea valvulelor semilunare sunt mai rapide, cu un grad de uzură mult mai mare.

În afara rolului hemodinamic de asigurare a scurgerii sângelui într-un singur sens în timpul revoluţiei cardiace, închiderea valvulelor atrio-ventriculare şi semilunare participă la producerea zgomotelor cardiace, respectiv a zgomotului I – sistolic, în cazul primelor, şi a zgomotului II – diastolic, în cazul valvulelor aortice.

Venele cave şi pulmonare deşi nu prezintă un sistem valvular, cantitatea de sânge refluată din auricule în timpul sistolei auriculare este neglijabilă.

6.1.1. PARTICULARITĂŢI ALE METABOLISMULUI MIOCARDULUI

Metabolismul miocardului este perfect adaptat necesităţilor funcţionale ale inimii, ştiut fiind că acest organ se contractă şi se relaxează ritmic toată viaţa. Astfel, în cardiomiocite se desfăşoară procese metabolice foarte complexe, cu o plasticitate funcţională deosebită, în vederea adaptării la necesităţile necontenit variabile ale organismului. Caracteristicile fundamentale ale metabolismului cardiac sunt:

– preponderenţa reacţiilor aerobe generatoare de substrat energetic. Ca urmare, cardiomiocitul este perfect diferenţiat în acest sens, având în structura sa un număr mare de mitocondrii dense electronomicroscopic şi un conţinut bogat în mioglobină. Densitatea sporită electronomicroscopică a mitocondriilor reflectă conţinutul bogat în enzime ce intervin în procesele de fosforilare oxidativă, iar conţinutul bogat în mioglobină asigură un rezervor important de oxigen. În consecinţă, enzimele glicolitice sarcoplasmatice au o activitate redusă, iar saturaţia în oxigen a sângelui venos coronarian este foarte scăzută;

– activitatea ritmică a inimii pe tot parcursul vieţii face ca, în condiţii normale, în cardiomiocite procesele anabolice (de sinteză) proteice, lipidice şi glucidice să fie, deci, puţin active.

Orice modificare a activităţii inimii reclamă o adaptare a metabolismului cardiac la necesităţile nou create. Aceste procese de adaptare se realizează prin mecanisme de *feed-back* negativ intracelular care menţin producţia energetică la nivelul cerut prin modificarea adecvată a fluxului sanguin coronarian şi deci a aportului de substrat şi oxigen în funcţie de necesităţi. O creştere a activităţii inimii, spre exemplu, va induce o creştere a consumului de oxigen ca urmare a intensificării ciclului acizilor tricarboxilici. Acest răspuns prin *feed-back* a metabolismului cardiac este declanşat de creşterea concentraţiei ADP extramitocondrial, ca urmare a intensificării utilizării ATP.

Energia necesară pentru activitatea miocardului este furnizată de ATP şi este pusă la dispoziţie prin ruperea legăturilor macroergice din constituţia sa pentru a fi convertită în energie mecanică (contracţie) şi căldură şi consumată de procesele de transport activ transsarcolemal şi pentru activarea unor enzime. ATP astfel consumat este rapid refăcut din fosfocreatină (CF), care se află, de altfel, în echilibru cu ATP rezultat pe cale oxidativă. Sinteza de ATP se realizează ca urmare a energiei puse la dispoziţie de numeroase reacţii biochimice pe care le suferă diverse substanţe.

Miocardul are posibilitatea de a-şi alege substratul energetic în funcţie de circumstanţele fiziologice (necesităţi extemporanee, starea de nutriţie, influenţe neuro-reflexe şi umorale etc.) sau patologice.

Substratul de elecţie pentru metabolismul cardiac în condiţii de normoxie îl constituie acizii graşi neesterificaţi preluaţi din sângele coronarian. Aceştia asigură 60–70% din energia necesară inimii în condiţii fiziologice. Aproximativ 15–20% din energia necesară inimii în condiţii fiziologice o oferă glucoza, iar acidul lactic o cantitate (15%) aproximativ egală cu glucoza. Acizii aminaţi, corpii cetonici şi acidul piruvic pot reprezenta sursă de energie pentru miocard, dar în cantitate nesemnificativă.

Dinamica proceselor energetice nu diferă de a celorlalte tipuri de celule musculare şi poate fi etapizată în:

- generarea energiei biologice potenţiale, ca urmare a derulării reacţiilor metabolice pe care le suferă diferite tipuri de substrat, în special de la nivelul mitocondriilor;
- stocarea energiei eliberate în cursul degradării substanţelor organice, sub forma legăturilor fosfat macroergice în moleculele de ATP şi CF;
- utilizarea energiei prin ruperea legăturilor macroergice din molecula de ATP, pentru procesele de transport activ, contracţie etc.

Captarea substratului de către cardiomiocit. Combustibilul de preferinţă pentru cardiomiocit este reprezentat de acizii graşi liberi (neesterificaţi). Preluarea acestora de către cardiomiocit se realizează prin procese de transport pasiv, de unde şi dependenţa de fluxul sanguin al satisfacerii necesităţilor cu această substanţă. Fluxul sanguin miocardic al acizilor graşi neesterificaţi depinde, pe de altă parte, de două variabile:

- concentraţia plasmatică a acizilor graşi neesterificaţi şi,
- hemodinamica coronariană.

Concentraţia plasmatică a acizilor graşi neesterificaţi variază însă suficient de mult în funcţie de perioadele prandiale, stările emoţionale etc.

Fluxul sanguin coronarian poate fi adaptat în condiţii normale în funcţie de necesităţi, în special prin mecanisme de autoreglare.

Glucoza este preluată de cardiomiocite din lichidul interstiţial prin mecanisme de transport activ insulino-dependente, dar şi în funcţie de fluxul sanguin coronarian, ştiut fiind că glucoza se află în plasmă (glicemia) în concentraţie constantă.

Metabolismul glucidic cardiac. Principalele aspecte metabolice glucidice cardiace interesează îndeosebi glicogenul, glucoza, acidul piruvic şi acidul lactic.

Glicogenul se sintetizează din glucoză în prezenţa glicogen sintetazei şi este degradat de glicogen fosforilază, cele două procese desfăşurându-se într-un echilibru dinamic. Rezervele cardiomiocitare de glicogen sunt reduse şi strâns legate de nivelul catecolaminelor circulante.

În condiţii de normoxie, glucoza este folosită în cantitate redusă pentru producerea de energie în cardiocit. Rata de utilizare a glucozei reclamă însă o accelerare a vitezei de captare a hexozei de către cardiomiocit, aşa cum se întâmplă în cursul unei activităţi cardiace crescute, hipoxie, stimulare adreno-simpatică etc.

Ajunsă în celula miocardică, glucoza este mai întâi fosforilată în prezenţa hexokinazei. Esterul fosfat astfel generat poate urma mai multe căi:

- sinteza de glicogen;
- glicoliza;
- intrarea în ciclul pentozofosfatului, mai puţin semnificativă; procese care sunt dirijate şi reglate prin mecanism de *feed-back* negativ de concentraţia intracelulară a glucozo-6-fosfatului.

În condiţii de normoxie, pentru nevoi energetice, glucoza este degradată până la CO_2, apă şi eliberarea de energie, care este înmagazinată în legături macroergice din molecula de ATP. Procesul este iniţiat în sarcoplasmă, unde rezultă glicerol-1-fosfat şi acid piruvic, şi este continuat în prezenţa oxigenului la nivelul mitocondriilor. Ca urmare a proceselor de glicoliză, se eliberează o cantitate redusă din energia potenţială din molecula de glucoză. Energia astfel eliberată se înmagazinează în legăturile macroergice a doar două molecule de ATP. Este însă singura sursă de energie anaerobă pe care o poate realiza miocardul. Una dintre enzimele cu importanţă crescută în glicoliză este fosfofructokinaza. Aceasta se găseşte în cantitate redusă în cardiomiocit şi în bună parte în stare inactivă. Procesul de activare a fosfofructokinazei este reglat alosteric de către cantitatea de ATP din cardiomiocit. Astfel, scăderea cantităţii de ATP din cardiomiocit stimulează activarea fosfofructokinazei, care, prin creşterea vitezei de captare a glucozei de către celulă şi activarea glicolizei, va accelera producerea de ATP. Dimpotrivă, un nivel optim sau crescut de ATP în cardiomiocit inhibă procesul de activare a fosfofructokinazei.

O altă enzimă implicată în metabolismul glucidic, care are şi o dinamică deosebită, este lactic dehidrogenaza. În condiţii de normoxie, lactic dehidrogenaza cardiomiocitară transformă acidul lactic (sursă sanguină) în acid piruvic. Acesta va fi ulterior introdus în ciclul Krebs pentru a fi trecut prin lanţul de fosforilări oxidative până la CO_2, apă şi eliberarea unei mari cantităţi de energie (36 de molecule de ATP). În condiţii de hipoxie, lactic dehidrogenaza din cardiomiocit are o dinamică inversă, în sensul că ea transformă acidul piruvic în acid lactic aşa cum, de altfel, în mod normal se întâmplă în miocitul striat scheletic.

Metabolismul lipidic cardiomiocitar. Este cunoscut faptul că în condiţii de normoxie cardiomiocitul îşi asigură între 60 şi 70% din energia necesară activităţii sale prin folosirea acizilor graşi neesterificaţi. În acest scop, celula miocardică îşi creează un depozit de acizi graşi liberi. Sursa cea mai importantă de acizi graşi pentru cardiomiocit este însă reprezentată de sângele care irigă inima şi în care aceştia se găsesc în stare liberă sau sub formă de trigliceride. Preluarea acizilor graşi din plasmă se face prin difuziune, deci aportul este în funcţie de concentraţia lor în torentul sanguin. Trigliceridele plasmatice reprezintă o altă sursă de acizi graşi, întrucât ele pot fi transformate progresiv în acizi graşi de către lipoprotein lipazele plasmatice. Ajunşi în citoplasmă, acizii graşi sunt probabil legaţi de o proteină, pentru a se crea condiţii de solubilizare, şi apoi legaţi de CoA, pentru a fi transferaţi la nivelul mitocondriilor şi introduşi în procesul de beta-oxidare. Procesul de beta-oxidare fragmentează acidul gras, detaşând progresiv câte un compus cu doi atomi de carbon, care va fi oxidat până la CO_2, apă şi energie. Cantitatea de energie eliberată prin degradarea unei molecule de acid gras este mult mai mare decât prin oxidarea unei molecule de glucoză şi variază de la un acid gras la altul.

În condiţii de hipoxie, acizii graşi liberi sunt utilizaţi de celule miocardice şi pentru sinteza de trigliceride, întrucât ei suferă un proces de esterificare cu glicerolul rezultat din glicoliza anaerobă.

Metabolismul proteic cardiac. Acizii aminaţi sunt utilizaţi pentru furnizarea de energie numai în anumite circumstanţe. În condiţii de normoxie şi aport satisfăcător de nutrimente aceştia nu au destinaţie energetică, fiind folosiţi pentru *turnover*-ul proteinelor cardiomiocitare.

Sinteza de proteine este dependentă de nivelul plasmatic al acizilor aminaţi şi are loc după aceeaşi schemă prin care procesul se derulează şi în celelalte celule, necesitând consum energetic.

Mecanismele prin care sinteza de proteine din cardiomiocit este adaptată în diferite circumstanţe sunt mai puţin elucidate. Se cunoaşte totuşi că procesele de sinteză proteică sunt stimulate de poliamine (spermina, putresceina), a căror sinteză este dependentă de activitatea ornitin decarboxilazei. Această enzimă prezentă în cardiomiocit se reînnoieşte rapid, în funcţie mai ales de nivelul ATP din celulă. Scăderea nivelului ATP în cursul efortului fizic activează, printre altele, şi activitatea ornitin decarboxilazei, care, pe calea poliaminelor, va stimula sinteza de proteine antrenând procesul de hipertrofie cardiacă.

Intensitatea proceselor de sinteză proteică poate fi apreciată urmărind nivelul ARN ribozomal şi captarea acizilor aminaţi de către miocard. Celulele miocardice nu se înmulţesc, întrucât nu au fost descrise mitoze la acest nivel. Nu este exclusă însă diviziunea amitotică, de aceea, dacă se induce o supraîncărcare cardiacă, evenimentul cel mai precoce care se observă este creşterea ARN ribozomal şi captarea acizilor aminaţi, după care se produce creşterea masei de ţesut miocardic.

Cardiomiocitul având activitate ritmică, cele mai solicitate proteine sunt enzimele şi, în consecinţă, *turnover*-ul lor este cel mai rapid. Sinteza miozinei miocardice se realizează mai lent faţă de proteinele sarcoplasmatice, dar mult mai repede decât miozina din miocitul striat scheletic. Sinteza are loc la nivelul mitocondriei într-un mod particular, organitul respectiv având ADN propriu.

Intensitatea proceselor metabolice proteice cardiace este rezultatul echilibrului dinamic între rata sintezei şi degradării proteinelor cardiomiocitare.

6.1.1.1. Particularităţi ale metabolismului ATP şi ale ionului de calciu la nivelul cardiomiocitelor

Relaţia dintre PO_2 din sângele coronarian şi producerea de ATP. Inima, fiind un organ care se contractă ritmic toată viaţa, consumă o mare cantitate de energie pe seama legăturilor macroergice din molecula de ATP. Proteinele implicate în contracţia şi relaxarea musculară (proteinele contractile) consumă

aproximativ 90% din energia miocardică și doar 10% din energie este folosită pentru fenomenele de transport activ. Eliberarea energiei potențiale înmagazinate în legăturile macroergice de ATP se realizează de către ATPaze prezente nu numai la nivelul sarcolemei, ci și în membranele reticulului sarcoplasmatic și mitocondriilor și, mai ales, la nivelul sarcomerului.

Cardiomiocitul, celulă predominant aerobă, care utilizează, respectiv, sintetizează compuși macroergici în cantitate mare, consumă în consecință o mare cantitate de oxigen și, de aceea, sângele venos coronarian este practic lipsit de oxigen. Oxigenul din sângele coronarian trece în lichidul interstițial al miocardului datorită gradientului de presiune parțială și apoi în celulă, unde mai întâi este fixat de mioglobină, care îl transportă la mitocondrii, unde va fi folosit în reacțiile de fosforilare oxidativă generatoare de ATP. Orice creștere a necesităților energetice este satisfăcută și prin creșterea consumului de oxigen, proces care se poate realiza printr-o creștere proporțională a fluxului sanguin coronarian. Această ajustare a debitului coronarian la necesitățile în oxigen ale miocardului se realizează prin mecanisme de *feed-back* negativ, ca urmare a variațiilor concentrației de adenozină miocardică. În cursul efortului cardiac, prin degradarea ATP rezultă compuși intermediari, în cele din urmă adenozina, care este un principiu biologic vasodilatator. Cantitatea de adenozină astfel generată va induce un proces de vasodilatație proporțională cu cantitatea de bază purinică formată și, în consecință, o creștere proporțională a fluxului sanguin și a debitului de oxigen coronarian.

Metabolismul ionului de calciu. În condiții de repaus, ionul de calciu se găsește în sarcoplasmă în cantitate de 10^{-7} M. Timpul motor (contracția) este declanșat când nivelul ionului de calciu atinge valoarea de 10^{-7} M.

Reticulul sarcoplasmatic este mai puțin reprezentat în cardiomiocit în comparație cu miocitul striat scheletic și de aceea ATPaza calciu-dependentă este mai bine exprimată la nivelul sarcolemei, decât al membranelor reticulare. Potențialul de acțiune cardiomiocitar fiind rezultatul modificărilor de permeabilitate membranară, în special pentru ionii de sodiu și calciu, creșterea nivelului citosolic al calciului se realizează îndeosebi pe seama calciului extracelular. Mișcările calciului din cardiomiocit sunt diferite față de celula musculară striată scheletică. Astfel, calciul venit din exterior în timpul excitării cardiomiocitului (platoul potențialului de acțiune) ajunge în cea mai mare parte direct la nivelul proteinelor din constituția sarcomerului și doar în foarte mică măsură se fixează în reticulul sarcoplasmatic, spre deosebire de miocitul striat scheletic, în care cea mai mare parte a calciului provine din reticulul sarcoplasmatic. Această dinamică a ionului de calciu explică perturbările, uneori foarte grave (până la oprirea inimii), ale activității cardiace într-un mediu sărac, respectiv lipsit de calciu.

6.1.1.2. Modalitățile de răspuns ale miocardului în diferite circumstanțe fiziologice și patologice

Diferențierile morfologice și funcționale ale cardiomiocitelor conferă miocardului particularități în răspunsul față de anumiți stimuli, în sensul că:

- în condiții de supraîncărcare mecanică miocardul reacționează prin *hipertrofie*;
- în prezența noxelor miocardul *se necrozează*.

Răspunsul miocardului în condiții de efort prelungit. În condițiile în care lucrul mecanic al inimii crește după o perioadă de latență foarte scurtă se produc simultan:

- creșterea consumului de energie și
- stimularea sintezei de proteine.

Creșterea consumului de energie este lesne de înțeles în condițiile de supraîncărcare mecanică a inimii și poate fi evaluat prin măsurarea consumului de oxigen. Consumul de oxigen crește proporțional și simultan cu creșterea lucrului mecanic cardiac. Acest proces este posibil datorită capacității patului arterial coronarian de a-și mări volumul prin vasodilatație, realizând astfel o creștere proporțională a debitului coronarian. Acest comportament reprezintă singura posibilitate care stă la dispoziția inimii în vederea ajustării consumului de oxigen la necesități. Paralel cu ajustarea consumului de oxigen se realizează astfel, în mod implicit, și creșterea aportului și consumului de substrat și în special de acizi grași neesterificați.

Întrucât cardiomiocitele nu se pot înmulți, inima nu poate să-și intensifice activitatea prin această modalitate la nesfârșit, astfel încât celulele miocardice s-au adaptat metabolic prin intensificarea sintezei de

proteine, în special contractile. Stimularea sintezei de proteine se instalează după o perioadă de latență foarte mică, din momentul în care inima are de făcut un efort mai mare. Precocitatea acestui proces este evidențiată de apariția și creșterea numărului polizomilor după mai puțin de 20 de minute de la realizarea unei stenoze aortice experimentale. Un alt proces care se instalează odată cu creșterea travaliului cardiac este creșterea ratei de încorporare a acizilor aminați în miofibrile, ceea ce duce la hipertrofie cardiacă. Această stimulare a încorporării acizilor aminați în cardiomiocite durează atât timp cât inima desfășoară o activitate crescută și revine la nivelul anterior creșterii travaliului cardiac odată cu încetarea travaliului cardiac crescut. Dacă supraîncărcarea cardiacă se prelungește, se poate ajunge la insuficiență cardiacă, probabil datorită sintezei unor proteine anormale.

Hipertrofia cardiacă este deci rezultatul sintezei unei cantități crescute de proteine contractile și reprezintă un fenomen de adaptare a metabolismului cardiac la persoane care efectuează un efort fizic mai intens și pentru o lungă durată. Hipertrofia cardiacă poate să apară la om și în diverse condiții patologice (stenoză aortică, hipertensiune arterială etc.) ca o încercare a inimii de a face față nevoilor hemodinamice ale organismului afectat. Evoluția hipertrofiei cardiace apărute în circumstanțe patologice poate să evolueze către insuficiența cardiacă, așa cum se întâmplă și în condiții experimentale.

Metabolismul cardiac în hipoxie. Miocardul, fiind un mare consumator de energie, nu poate să-și desfășoare activitatea în absența oxigenului, de aceea și-a diferențiat o serie de mecanisme compensatoare care preiau ponderea producerii de energie, dar care pot fi prin ele nefaste pentru organul respectiv.

În cea mai mare parte a situațiilor, mecanismele declanșate pentru asigurarea energiei necesare activității inimii sunt satisfăcătoare și hipoxia este reversibilă. În aceste circumstanțe, ar fi necesar să se contureze noțiunea de hipoxie miocardică în vederea interpretării proceselor metabolice consecutive, știut fiind că și în condiții de repaus sângele venos coronarian este deosebit de sărac (practic lipsit) în oxigen. Deci, în orice situație în care organismul iese din starea de repaus și inima trebuie să realizeze un travaliu suplimentar (adecvat necesităților de moment) cardiomiocitului nu i se oferă cantitatea de oxigen necesară (suficientă) și intră în stare de hipoxie. Hipoxemierea miocardului realizată la începutul unei astfel de situații este, în condiții normale, înlăturată ulterior prin declanșarea unor mecanisme compensatoare ce ajustează debitul sanguin și implicit al oxigenului coronarian.

Pe plan metabolic primul indice al stării de hipoxie cardiomiocitară este scăderea cantității de creatin fosfat din compoziția sa.

Dacă hipoxia persistă o perioadă mai îndelungată, metabolismul cardiac suferă uneori modificări profunde caracterizate prin:

- scăderea proporțională cu gradul hipoxiei a producerii pe cale aerobă de ATP;
- creșterea conținutului de fosfat anorganic, ADP și adenozină;
- acumularea de sarcini acide la nivelul cardiomiocitului și mai ales scăderea pH-ului intracardiomiocitar.

Sinteza de ATP în cardiomiocit, realizându-se aproape în exclusivitate în condiții de aerobioză, scăderea sintezei acestuia dintr-o astfel de sursă în hipoxie ar trebui să fie urmată de întreruperea funcționării proteinelor contractile. Cardiomiocitul și-a diferențiat însă mai multe posibilități de aprovizionare cu ATP, așa încât, în absența oxigenului, se va stimula producția de ATP prin glicoliză anaerobă. Astfel, în momentul apariției oricărui grad de hipoxie, crește cantitatea de ADP și fosfor anorganic la nivelul cardiomiocitului, ceea ce duce la activarea fosfofructokinazei, enzimă fosforilantă a glucozei, și, în consecință, se stimulează glicoliza. Ca urmare a stimulării proceselor de glicoliză anaerobă, crește captarea glucozei în miocard, iar în cardiomiocit se acumulează produșii săi de catabolism: 1-glicerol fosfat și acidul piruvic. Glicerol fosfatul va servi la sinteza de trigliceride prin esterificarea acizilor grași liberi din cardiomiocit, întrucât, în lipsa oxigenului, aceștia nu mai pot fi degradați până la produși finali. Prezența vacuolelor lipidice, puse în evidență la microscopul electronic, în cardiomiocit reprezintă un semn de ischemie cardiacă (fig. 6.5).

Acidul piruvic rezultat din procesele de glicoliză nu poate fi introdus în procesele de fosforilare oxidativă mitocondrială în lipsa oxigenului și este transformat în acid lactic sub acțiunea lactic dehidrogenazei, care și-a modificat dinamica de acțiune în absența oxigenului. Nevoia de glucoză a cardiomiocitului hipoxemiat se asigură și prin procese de glicogenoliză, care reduc până la dispariție rezervele de glicogen ale celulei.

Fig. 6.5. Reprezentare schematică a metabolismului cardiac în hipoxie (după Meyer). Linia îngroşată semnifică accelerarea procesului metabolic. Linia barată semnifică oprirea pocesului metabolic. Substratul încadrat semnifică acumularea sa.

În tendinţa cardiomiocitului de a-şi asigura necesarul de energie, ATP este degradat până la produşi finali, inclusiv adenozina, substanţă cu acţiune relaxantă asupra musculaturii netede din peretele vascular. Vasodilataţia compensatoare a arteriolelor coronariene indusă de adenozină în aceste circumstanţe va creşte fluxul sanguin coronarian în tendinţa miocardului de a se aproviziona cu o cantitate cât mai mare (pe cât posibil satisfăcătoare) de oxigen.

Blocarea ciclului Krebs în hipoxie prin oprirea reacţiilor de oxido-reducere determină acumularea de ioni de hidrogen (acidifierea) în mediul intracardiomiocitar şi, ca o consecinţă, creşterea permeabilităţii membranare. Prin această permeabilizare a sarcolemei, ionii de hidrogen, potasiu şi fosfaţi, enzime, cum ar fi lactic dehidrogenaza, vor părăsi celulele miocardice şi vor ajunge în sângele venos coronarian, reprezentând un indicator al gradului de hipoxie.

Scăderea pH-ului cardiomiocitar prin modificările de permeabilitate membranară induce şi scăderea potenţialului membranar, cu repercusiuni asupra excitabilităţii. Cardiomiocitul răspunde mai greu la stimuli, iar intensitatea răspunsului este redusă. Modificările funcţionale sunt urmate de modificări morfologice şi, ca urmare a blocării sintezei de proteine contractile, enzime etc., hipoxia duce în cele din urmă la moarte celulară (necroza miocardică).

6.1.2. CORDUL - ORGAN ENDOCRIN

În afara fibrelor miocardice contractile şi a sistemului excito-conductor, cercetările cu microscopul electronic au pus în evidenţă un al treilea tip de celule cardiace la nivelul auriculelor, cu conţinut bogat în granule secretoare. Faptul, fiind semnalat de Jamieson şi Palade (1964) şi confirmat ulterior de numeroşi cercetători, a determinat cercetări sistematice asupra naturii produşilor de secreţie ai acestor granule. În timp ce unii autori au adus dovezi histofluorescente în favoarea conţinutului bogat în catecolamine al granulelor respective, alţii au demonstrat natura lor polipeptidică.

Studiind efectele biologice ale extractelor atriale, De Bold şi colab. (1981) au constatat o puternică diureză la şobolan. Alţi autori (Deth şi colab., 1982) au arătat că proprietăţile diuretice sunt dublate de o evidentă acţiune natriuretică şi vasodilatatoare. Factorul biologic activ de natură peptidică producătoare de efecte diuretice, natriuretice şi vasodilatatoare din extractele atriale a fost denumit peptid natriuretic atrial, atriopeptin, cardiodilatin sau cardionatrin. Comitetul internaţional de nomenclatură a propus denumirea comună de factor natriuretic atrial (ANF). În prezent se admite că există mai mulţi factori secretaţi de cardiomiocitele atriale ale mamiferelor inclusiv umane. Conţinutul în ANF al ventriculelor este mult mai mic decât cel al auriculelor (fig. 6.6.).

Eliberarea ANF din granulele secretoare atriale este stimulată de creşterea presiunii intraatriale.

Sensibilitatea deosebită a granulelor secretoare la distensie a fost dovedită experimental cu ajutorul unui balonaş introdus în auriculul drept. Creşterea doar cu 1 mmHg a presiunii intraatriale realiza o suplimentare a eliberării cu 30–40%. Prin acest mecanism, toate situaţiile normale sau patologice care determină creşterea volumului extracelular, întoarcerii venoase şi a presiunii intraatriale se însoţesc de intensificarea progresivă (de până la 20 de ori) a eliberării de ANF din granulele secretoare miocardice.

Fig. 6.6. Cardiomiocitele atriale eliberatoare de factor natriuretic atrial (ANF).

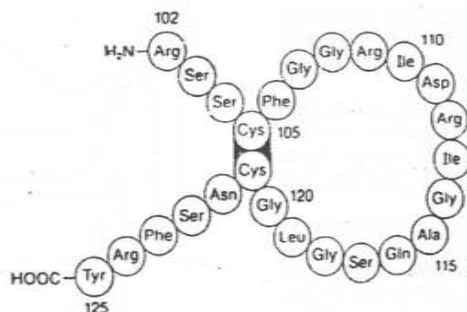


Fig. 6.7. Structura chimică a ANF.

La rândul lor, studiile privind extracţia şi purificarea ANF au stabilit că acesta se găseşte la nivel granular sub formă de prohormon, format din 126 de aminoacizi. În timpul sau imediat după eliberare, prohormonul este clivat în ANF activ, constituit din 28 de aminoacizi (fig. 6.7). Eliberarea sa este activată şi de către sistemul nervos simpatic, prin mecanism alfa-adrenergic.

Recent s-a evidenţiat imunohistochimic prezenţa unui ANF specific sistemului nervos central, mai ales la nivel hipotalamic.

Structura chimică şi efectele fizio-farmacologice ale celor doi factori natriuretici permit presupunerea existenţei unui veritabil ax cord-creier, asemănător celui descris anterior în cazul tubului digestiv sau al rinichiului, cu rol important în autoreglarea neuro-endocrină a funcţiilor respective.

Astfel, în afara funcţiei de motopompă aspiro-respingătoare, inima îndeplineşte un important rol endocrin secretor de peptide hormonale (substanţă P, neurotensină, VIP, ANP, SRA etc.). Unul dintre acestea este factorul natriuretic atrial (ANF sau ANP = *atrial natriuretic peptide*), denumit şi atriopeptin, amplu studiat în ultimele două decenii. Descoperit de către Bold şi colab. (1985) în cordul mamiferelor, inclusiv umane, ANF este un peptid hormonal circulant format din 28 de aminoacizi secretat de granulele cardiomiocitelor atriale.

Excitantul fiziologic al eliberării sale este reprezentat de stimularea receptorilor de întindere, determinată de distensia atriilor produsă de creşterea întoarcerii venoase şi umplerii diastolice din timpul revoluţiei cardiace normale şi, mai ales, patologice. Concentraţii mari de ANF conţin sub formă de prohormon (126 de aminoacizi) cardiomiocitele urechiuşelor atriale. Ca hormon circulant, ANF acţionează asupra vaselor, inclusiv coronare, rinichilor, glandelor suprarenale, creierului, complexului hipotalamo-hipofizar, tubului digestiv şi altor teritorii efectoare, în vederea producerii de reacţii cardio-vasculare şi hidro-electrolitice compensatoare, indispensabile contracarării modificărilor induse de factorii de distensie exagerată a atriilor.

În afara proprietăţilor vasodilatatoare predominant renale, ANF provoacă inhibiţia secreţiei de renină de la nivelul celulelor granulare ale arterei aferente renale, precum şi a hipersecreţiei de aldosteron corticosuprarenal produsă de angiotensină. O importantă acţiune inhibitorie este realizată, de asemenea, asupra secreţiei de ADH hipofizar şi a efectelor antidiuretice ale acestuia la nivelul canalelor colectoare renale, cu răsunetul funcţional corespunzător reprezentat de creşterea excreţiei de apă şi sodiu. Alte date referitoare la mecanismul de producere a acestor acţiuni şi implicaţiile lor fiziopatologice sunt prezentate la subcapitolul Hormoni locali peptidici.

Alte peptide vasoactive (VIP, substanţa P, neurotensina, SRA) au fost identificate în inima mamiferelor, cu rol fiziologic încă neprecizat.

6.2. PROPRIETĂŢILE MUŞCHIULUI CARDIAC

6.2.1. EXCITABILITATEA (FUNCŢIA BATMOTROPĂ)

Excitabilitatea este capacitatea muşchiului cardiac în repaus de a răspunde la o excitaţie printr-o depolarizare (potenţial de acţiune), urmată de contracţie.

a) Potenţialul de repaus al fibrei miocardice. Determinările efectuate cu ajutorul microelectrozilor intracelulari au stabilit faptul că valorile potenţialului de repaus transmembranar variază în celula miocardică în jurul cifrei de –90 mV.

Sarcolema miocardică se caracterizează printr-o permeabilitate de repaus selectivă, fiind practic impermeabilă pentru Na^+ şi de cca 100 de ori mai permeabilă pentru K^+.

b) Potenţialul de acţiune al fibrei miocardului ventricular. Sub acţiunea stimulilor intrinseci (potenţialul de acţiune propagat din sistemul excito-conductor automat) sau extrinseci (mecanici, fizici, chimici), membrana fibrei miocardice iese din starea de repaus. Deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente din structura membranei determină fluxuri ionice tranzitorii, a căror succesiune dinamică duce la apariţia şi evoluţia potenţialului de acţiune.

Caracteristicele sarcolemei miocardice, tipurile de canale ionice, densitatea şi proprietăţile lor dinamice (prag, constantă de inactivare, capacitate de transport) determină diferenţe semnificative între evoluţia potenţialului de acţiune înregistrat în fibra musculară cardiacă şi potenţialele de acţiune înregistrate în alte structuri excitabile (fibra nervoasă, fibra musculară scheletică). Studiul funcţionării canalelor membranare s-a realizat cu ajutorul metodei de *„patch clamp voltage"*.

În cazul fibrelor miocardice ventriculare, durata potenţialului de acţiune este cel puţin dublă (cca 300 ms), iar repolarizarea se produce după apariţia unui platou, cu durata de cca 200-250 ms, în timpul căruia fibra se menţine depolarizată (fig. 6.8). Potenţialele mai mici şi mai lente există la celulele sistemului excito-conductor. Varietatea formei potenţialelor de acţiune la diferite tipuri de celule miocardice depinde de mişcările ionice prin canalele membranare.

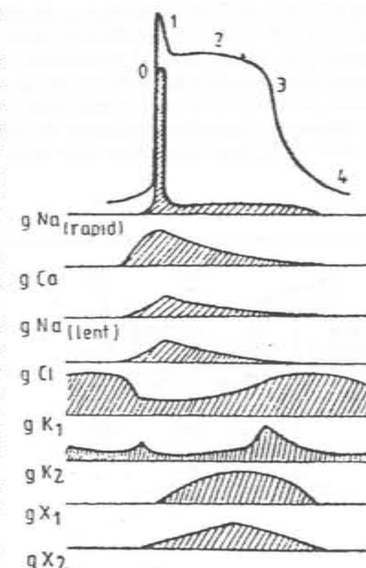


Fig. 6.8. Potenţialul de acţiune în celula miocardică, contractilă şi fluxurile ionice determinante. 0, deschiderea canalelor de Na^+. 1, închiderea canalelor de Na^+. 2, deschiderea canalelor de Ca^{2+}; închiderea canalelor rapide de K^+. 3, închiderea canalelor de Ca^{2+}; deschiderea canalelor lente de K^+. 4, potenţial de repaus.

În sarcolema miocardică s-au descris mai multe tipuri de canale ionice, implicate în evoluţia caracteristică a potenţialului de acţiune.

Canalele sunt formaţiuni care permit sau facilitează mişcările ionice prin bariera hidrofobă. Ele sunt constituite din spaţiile realizate de configuraţia moleculară a unor proteine şi conţin apă, în care ionii se mişcă în funcţie de gradientul electro-chimic. Canalele pot fi închise sau deschise în funcţie de conformaţia lor moleculară, care poate realiza adevărate „porţi". Acestea pot fi de „activare" (A, m sau d) sau de „inactivare" (I, h sau f). Depolarizarea deschide porţile A şi închide porţile I, iar repolarizarea închide porţile A şi redeschide porţile I.

Există 2 tipuri de canale principale pentru curenţii spre interior cu acţiune depolarizantă:

- unul rapid pentru Na^+ (I_{Na}),
- unul lent pentru Ca^{2+} (I_{Ca} sau I_{SI} *slow inward*).

I_{Na} este responsabil pentru faza 0 a potenţialului de acţiune şi poate fi blocat de tetrodotoxină.

I_{Ca} joacă un rol important în determinarea duratei potenţialului de acţiune şi a fazei refractare la toate

celulele miocardice, în generarea potenţialelor de acţiune şi activitatea automată a ţesutului nodal, ca şi în iniţierea şi dezvoltarea contracţiei miocardice.

Pentru curenţii spre exterior responsabili de repolarizare, rolul cel mai important îl are K^+, pentru care există mai multe canale prin care se realizează curenţi numiţi şi „rectificatori".

I_{K1} ese curentul rectificator „anormal" şi are rol în menţinerea potenţialului de repaus la toate celulele miocardice, cu excepţia celor din nodulul sino-atrial.

I_{Kte} sau I_{Kto} este un curent tranzitor ce contribuie la repolarizarea iniţială.

I_K sau rectificator „întârziat" se deschide la sfârşitul platoului, fiind principalul responsabil pentru repolarizare.

$I_{K(Ca)}$ este activat de creşterea Ca^{2+} citoplasmatic.

$I_{K(ATP)}$ este activat de ATP, fiind activat în cursul hipoxiei şi al deprivărilor energetice.

$I_{K(Ach)}$ este activat de acetilcolină, fiind stimulat de creşterea activităţii vagale.

Există şi canale pentru Cl^-, care pot fi influenţate de nivelul cAMP, Ca^{2+} sau ATP, prin intervenţia unor receptori (adrenergici, muscarinici, adenozinici).

În condiţii fiziologice, canalele de Cl^- generează în repaus un curent depolarizant spre interior, iar în cursul potenţialului de acţiune generează un curent repolarizant spre exterior.

Activitatea canalelor ionice şi, deci, aspectul potenţialelor de acţiune sunt influenţate de Mg^{2+}, a cărui creştere poate bloca parţial canalele de Na^+, Ca^{2+} sau K^+.

Analizând dinamica potenţialului de acţiune în fibra miocardică ventriculară, se disting următoarele faze succesive.

Faza 0. Depolarizarea rapidă (*spike*-potenţial) se datorează influxului rapid şi masiv de Na^+ prin canalele voltaj-dependente activate în momentul în care, sub acţiunea stimulului, membrana se depolarizează la valoarea de prag (-55 mV, -60 mV). Membrana se depolarizează rapid, potenţialul trece în zona valorilor pozitive *overshoot* (+15 mV, +30 mV), stabilindu-se pentru 6-15 ms în zona potenţialului de echilibru al Na^+. În cazul celulelor *pace-maker*, curentul depolarizant fiind realizat de Ca^{2+}, faza 0 este mult mai lentă.

Faza 1. Imediat după *overshoot* urmează repolarizarea rapidă, în care potenţialul de membrană revine rapid spre valoarea 0. Această repolarizare se datorează: influxului rapid de Cl^- prin deschiderea canalelor voltaj-dependente respective; inactivării canalelelor de Na^+ rapide, care îşi încheie acţiunea, întrerupând influxul rapid de Na^+ şi, în fine, unui eflux uşor mărit de K^+ prin canalele I_{Kte} deschise, tot voltaj-dependente.

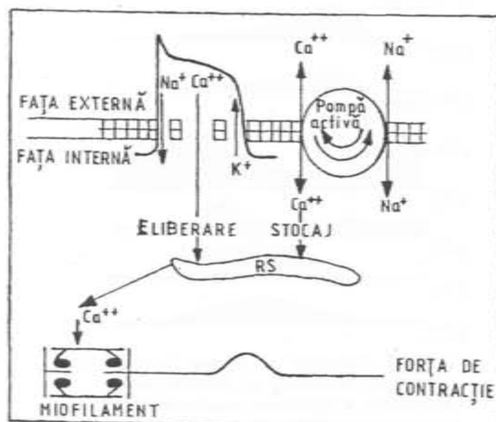


Fig. 6.9. Manifestări electro-chimice cardiace. RS, reticul sarcoplasmatic.

Faza 2. În această fază, depolarizarea se prelungeşte la un nivel aproape constant, generând platoul caracteristic, cu o durată de cca 100 ms. Depolarizarea se menţine mai ales datorită activării canalelor lente de Ca^{2+} şi a curentului rectificator axonal I_{K1}.

Faza 3. Repolarizarea moderat rapidă (cca 100-150 ms), care urmează platoului, readuce potenţialul membranar la valorile de repaus. Ea se datorează fluxului spre exterior al K^+, mai ales prin I_{K}, dar şi prin I_{K1} şi I_{Kte}.

Faza 4. În această fază, fibra miocardică îşi menţine valorile potenţialului de repaus, la care a ajuns în urma repolarizării finale. În această etapă, un rol esenţial este jucat de transportul activ de Na^+-K^+ prin Na^+,K^+-ATPaza, transportul activ de Ca^{2+} prin Mg^{2+}-ATPaza şi de efluxul de K^+ (fig. 6.9).

c) Potenţialul de acţiune al fibrei miocardului atrial. Potenţialele transmembranare înregistrate cu microelectrozi în fibrele atriale *in situ*, sau izolate, diferă de cele înregistrate în fibrele miocardului ventricular (care au fost descrise mai sus). În fibrele atriale nu apare faza de platou, *spike*-potenţialul fiind urmat imediat de o repolarizare lentă (fig. 6.10). Durata potenţialului de acţiune este redusă la valori sub 200 ms, din cauza creşterii rapide a permeabilităţii pentru K^+.

d) Modificările excitabilităţii în cursul potenţialului de acţiune (legea inexcitabilităţii periodice). În cursul desfăşurării potenţialului de acţiune, fibrele miocardice sunt refractare la acţiunea oricărui alt stimul. Excitabilitatea revine la valoarea potenţialului de repaus la sfârşitul repolarizării, trecând printr-o fază supranormală.

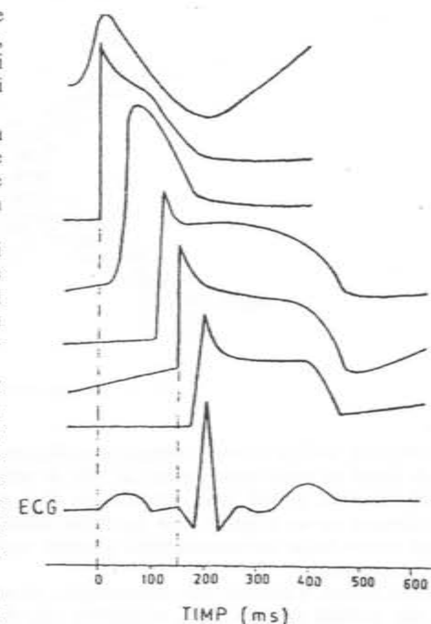


Fig. 6.10. Reprezentare cronologică a diferitelor potenţiale de acţiune cardiace. Corespondenţa cu ECG. De sus în jos, înregistrări intracelulare din: nodulul S-A, fibrele miocardului atrial, nodulul A-V, fasciculul His, fibrele Purkinje, fibrele miocardului ventricular.

Se descriu mai multe faze în evoluţia excitabilităţii fibrelor miocardice (fig. 6.11):

– *perioada refractară absolută* durează de la momentul declanşării potenţialului de acţiune şi până când repolarizarea atinge valori cu puţin peste prag (–50 mV, –60 mV). În această perioadă, celula nu poate fi excitată;

– *perioada răspunsului local gradat* urmează imediat perioadei refractare absolute, împreună cu aceasta formând perioada refractară efectivă. Excitanţii aplicaţi în această perioadă pot determina răspunsuri locale gradate, dar nu declanşează potenţialele de acţiune propagate, indiferent de intensitatea lor;

– *perioada refractară relativă* în care, deşi pragul de excitare este crescut, încep să se producă potenţialele de acţiune cu ascensiune lentă şi amplitudine submaximală. Împreună cu primele două faze, perioada refractară relativă constituie perioada refractară totală;

– *perioada supranormală* începe imediat după ce repolarizarea a depăşit valoarea pragului de repaus. În această perioadă, fibra răspunde la stimuli cu intensitate redusă (sub prag) prin potenţiale de acţiune cu ascensiune şi amplitudine submaximale;

– *perioada de revenire completă* include fazele enumerate, până în momentul în care potenţialul de repaus este stabil, iar potenţialele de acţiune evoluează normal;

– *perioada de revenire parţială* este un termen utilizat uneori pentru a desemna, în cazul inimii în întregime, intervalul în cursul căruia unele fibre sunt complet excitabile, în timp ce altele rămân încă refractare.

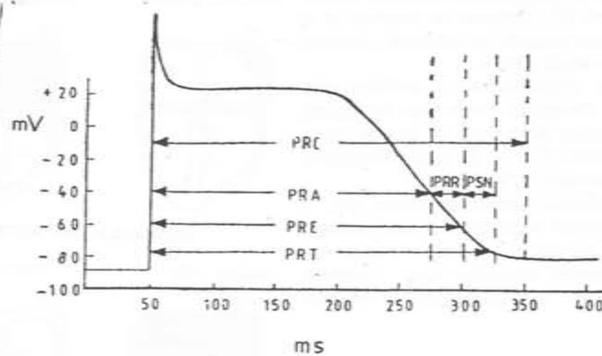


Fig. 6.11. Modificările excitabilităţii fibrei miocardice în cursul potenţialului de acţiune. Sunt marcate: perioada refractară absolută (PRA), relativă (PRR), efectivă (PRE), totală (PRT), perioada de revenire completă (PRC), perioada supranormală (PSN).

Existenţa perioadei refractare (descrisă şi sub denumirea de „legea inexcitabilităţii periodice a inimii") are o importanţă deosebită pentru activitatea sinciţiului funcţional miocardic. Ea explică imposibilitatea tetanizării muşchiului cardiac şi favorizează activitatea ritmică a inimii.

e) Extrasistola. Datorită inexcitabilităţii periodice muşchiul cardiac nu răspunde la numeroşi stimuli de origine extranodală (cardiaci sau extracardiaci de natură reflexă). Dacă aceşti stimuli survin însă în cursul perioadei de excitabilitate normală (diastolică), înaintea stimulului normal de origine nodală, ei pot determina o depolarizare precoce a muşchiului cardiac şi o sistolă în afara ritmului normal. Această extrasistolă, prin propria sa perioadă refractară, împiedică răspunsul cardiac la stimulul normal imediat următor. Urmează, datorită acestui fapt, un aşa-zis repaus „compensator", după care se produce sistola cardiacă ca răspuns la al doilea stimul normal. Rareori, când extrasistola se plasează exact la jumătatea distanţei dintre două depolarizări, repausul compensator nu mai apare (extrasistolă „adevărată"). Extrasistola poate apărea şi în inima normală (reflexe abdominale, stimulare cerebrală, exces de alcool, cafea, fumat, anxietate, oboseală excesivă, diferite droguri).

f) „Legea tot sau nimic". Dacă excitanţii subliminari determină doar răspunsuri gradate locale, care nu se propagă şi nu pot iniţia o sistolă, excitanţii liminari şi supraliminari determină un răspuns maximal (potenţialul de acţiune propagat şi sistola), ale cărui amplitudine şi durată nu depind de intensitatea excitantului.

g) Fenomenul „în scară" (Bowditch). Urmărindu-se amplitudinea sistolei cardiace în funcţie de frecvenţa de stimulare, s-a observat că, pentru aceeaşi intensitate de stimulare, amplitudinea sistolei creşte gradat, odată cu mărirea frecvenţei excitantului, până la un plafon maxim care nu poate fi depăşit. Fenomenul s-ar explica prin scăderea treptată a K^+ intracelular sau/şi acumularea Ca^{2+}, care ar permite formarea unui număr crescut de punţi acto-miozinice.

6.2.2. AUTOMATISMUL

Inima îşi continuă activitatea ritmică contractilă chiar dacă este izolată de orice influenţe nervoase şi umorale, prin scoaterea sa din organism. Capacitatea celulelor cardiace de a genera spontan impulsuri se numeşte *automatism*. În condiţii normale, această proprietate apare la celulele specializate aparţinând sistemului nodal, în care se iniţiază ritmul cardiac. Descărcând automat impulsuri ce se propagă în miocard determinând contracţia, aceste celule constituie adevăraţi *„pace-maker-i"* cardiaci, ce se comportă ca un

veritabil sistem de aprindere. În condiţii fiziologice, *pace-maker*-ul cardiac dominant este reprezentat de celulele nodulului sino-atrial şi alte celule atriale (căi internodale, zona prejoncţională a nodulului atrio-ventricular). Având frecvenţa de descărcare maximă, ele impun ritmul propriu restului inimii (ritm sinusal). Restul celulelor sistemului nodal (nodulul atrio-ventricular, fasciculul His, reţeaua Purkinje) reprezintă *pace-maker*-i latenţi, intrând în acţiune doar în absenţa influenţelor sinusale. În anumite condiţii anormale, şi alte celule miocardice, care nu sunt *pace-maker*-i, pot manifesta automatism. Întârzierea repolarizării la un grup de celule poate determina, cu alte celule deja repolarizate, un flux de curent excitator suficient pentru reexcitarea celulelor adiacente. Unele droguri (de exemplu, aconitina) determină postpotenţiale oscilante. Aceste depolarizări pot iniţia noi potenţiale de acţiune. Oscilaţii spontane ale potenţialelor cardiace pot apărea în timpul sau după repolarizare, dând naştere la răspunsuri premature ce caracterizează o depolarizare „declanşată", care poate fi iniţiată de o postdepolarizare precoce sau tardivă.

Postdepolarizarea precoce se datoreşte unor anomalii ale curenţilor ionici responsabili de faza a 3-a a potenţialului de acţiune sau reactivării curentului de Na^+ şi a schimburilor Na^+-Ca^{2+}.

Postdepolarizarea tardivă apare după ce repolarizarea s-a terminat, mai ales în cazul supraîncărcărilor cu Ca^{2+}.

Mecanismul general al automatismului cardiac. Faptul că celulele sistemului nodal descarcă automat impulsul de contracţie se explică prin incapacitatea acestor celule de a menţine un potenţial membranar de repaus constant. În cursul diastolei, celulele se depolarizează lent şi continuu. Când, datorită acestei depolarizări diastolice, se atinge pragul de excitaţie, începe deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente şi se produce potenţialul de acţiune, ce se propagă, determinând sistola.

Caracteristicele şi mecanismele ionice ale depolarizării diastolice şi potenţialului de acţiune automat. Depolarizarea diastolică şi potenţialul de acţiune consecutiv au caracteristici ce diferă în funcţie de segmentul sistemului nodal în care sunt generate. Aceste diferenţe se datorează fluxurilor ionice specifice celulelor implicate (fig. 6.12).

a) La nivelul nodulului sino-atrial potenţialul de repaus (sau, mai exact, potenţialul diastolic maxim) are în general valori reduse, de numai -60 mV, -70 mV. Atingerea acestei valori în cursul repolarizării este urmată, în faza a 4-a a potenţialului, de o depolarizare diastolică lentă. Atingerea pragului (-55 mV, -60 mV) determină declanşarea unui potenţial de acţiune cu o fază 0 lentă, lipsită de *overshoot*, cu o amplitudine de numai -55 mV, -65 mV. Repolarizarea rapidă şi platoul (fazele 1 şi 2) nu sunt distincte, depolarizarea iniţială fiind urmată de o repolarizare lentă. Durată totală a potenţialului de acţiune este redusă la numai 200 ms. Potenţialul nu este influenţat de TTX, dar este blocat de Mn^{2+}.

Celulele P, în care este generat acest potenţial, se caracterizează printr-o permeabilitate crescută la Na^+ datorită unui curent I_f prin care Na^+ este introdus în celulă. Concomitent scade lent curentul rectificator

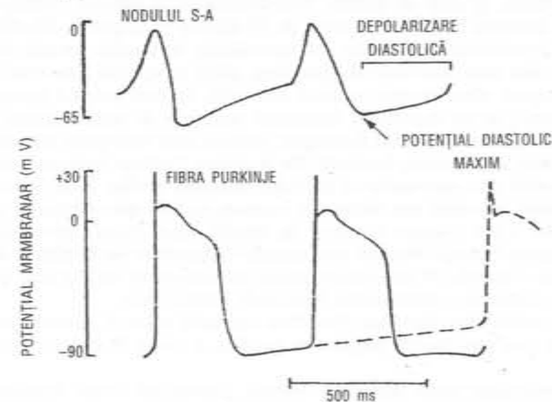


Fig. 6.12. Potenţiale de acţiune în nodulul S-A şi fibra Purkinje.

„întârziat“ (I_K) și intervenția curentului rectificator „anormal“ (I_{K1}). La reducerea curentului net spre exterior și a creșterii celui spre interior de care depinde depolarizarea lentă diastolică participă și curentul lent de Ca^{2+}, care își continuă activitatea și în diastolă.

Posibilitatea modulării prin cAMP a curentului I_f este importantă în reglarea activității celulelor *pace-maker* sub influența neurotransmițătorilor.

Atingerea pragului în celulele P nu determină o depolarizare rapidă (faza 0). Numărul redus, sau chiar absența canalelor de Na^+ rapide în membrana celulelor din nodulul sino-atrial, face ca depolarizarea (faza 0) să se producă mai ales prin activarea canalelor lente de Ca^{2+}, ceea ce determină atenuarea semnificativă a pantei ascendente și absența *overshoot*-ului.

b) La nivelul nodulului atrio-ventricular, potențialul de acțiune automat este de tip intermediar, între cel observat în nodulul sino-atrial și cel înregistrat în cursul descărcării fibrelor Purkinje. Potențialul de repaus (diastolic maxim) are valori reduse (-60 mV), durata depolarizării diastolice (faza 4) este prelungită, determinând o frecvență de descărcare redusă, faza de depolarizare (faza 0) este lentă, amplitudinea potențialului este redusă, repolarizarea rapidă (faza 1) nu se observă, iar platoul, deși se schițează, are o durată redusă și se poate termina cu o hiperpolarizare. Potențialul are o durată de cca 200-250 ms. Fluxurile ionice ce determină acest potențial sunt probabil similare cu cele descrise în celulele P, diferențele fiind mai ales de ordin cantitativ.

c) La nivelul celulelor Purkinje, potențialul de acțiune automat este net diferit. Potențialul diastolic maxim atinge valori de –90 mV, iar depolarizarea diastolică este extrem de lentă (0,02 V/s). Prezența canalelor de Na^+ rapide face ca depolarizarea inițială (faza 0) să fie foarte rapidă, iar amplitudinea potențialului să atingă valori de –120 mV, ca în fibra musculară atrială. Existența canalelor de Cl^- voltaj-dependente determină apariția unei repolarizări rapide evidente (faza 1), platoul (faza 2) începând la valori de potențial mai reduse decât în cazul fibrelor ventriculare. Durata potențialului este egală cu cea din miocardul ventricular.

6.2.3. RITMICITATEA (FUNCȚIA CRONOTROPĂ)

Frecvența contracției cardiace depinde de frecvența cu care se produce descărcarea potențialului de acțiune propagat din sistemul nodal. Această frecvență va depinde de panta depolarizării diastolice, adică de viteza cu care celula nodală ajunge de la sfârșitul repolarizării (faza 3) la valoarea de prag a excitației. Cu cât durata acestui interval este mai redusă, cu atât frecvența descărcării automate a potențialului de acțiune este mai mare. Din acest motiv, la nivelul sistemului nodal cardiac, frecvența maximă de descărcare o prezintă nodulul sino-atrial (70–80/min), în timp ce nodulul atrio-ventricular și celulele Purkinje din fasciculul His și rețeaua Purkinje vor descărca cu frecvențe joase, de 40–60/min și, respectiv, 20–40/min, în funcție de duratele tot mai mari ale depolarizărilor diastolice corespunzătoare. În condiții normale, ritmul cardiac este impus de structura cu cea mai mare frecvență de descărcare, adică de nodulul sino-atrial (ritm sinusal). Restul formațiunilor nu pot impune ritmul propriu țesutului miocardic, întrucât, primind potențialul de acțiune propagat din nodulul sino-atrial, se vor depolariza, declanșând potențiale de acțiune înainte de a ajunge la sfârșitul depolarizării diastolice. În aceste condiții fiziologice, nodulul atrio-ventricular are rolul de a întârzia propagarea impulsului de la atrii la ventricule; fasciculul His și rețeaua Purkinje joacă mai ales rol de conducere, în timp ce nodulul sino-atrial este *pace-maker*-ul fiziologic dominant cardiac. Doar în condiții experimentale sau patologice, când nodulul sino-atrial este distrus sau inactivat, nodulul atrio-ventricular preia comanda fecvenței cardiace (ritm nodal). Când și acesta este scos din funcție, apare ritmul idioventricular, generat de fasciculul His și chiar de rețeaua Purkinje. Modelul experimental al ligaturilor lui Stanius pe inima de poikiloterm constituie o bună ilustrare a modului în care caracteristicile funcționale ale etajelor unui sistem nodal pot fi studiate, prin întreruperea succesivă a conexiunilor funcționale intracardiace.

Frecvența de descărcare a *pace-maker*-ului dominant (frecvența cardiacă) poate fi alterată dacă se schimbă durata depolarizării diastolice prin modificarea pragului de excitare, a pantei de depolarizare și a valorii potențialului diastolic maxim.

Stimularea parasimpatică și acetilcolina reduc frecvența cardiacă, prelungind durata depolarizării distolice și mărind valoarea potențialului diastolic maxim (hiperpolarizarea). Această acțiune se explică prin

faptul că receptorii colinergici M (muscarinici) stimulați măresc conductanța membranei pentru K^+. Simultan se produce și o scădere a excitabilității (creșterea pragului de excitație). Efectele sunt localizate în nodulul sino-atrial și atrii.

Stimularea simpaticului crește frecvența cardiacă prin scăderea duratei depolarizării diastolice. Acest efect se explică prin faptul că activarea receptorilor adrenergici de tip beta crește permeabilitatea membranei pentru Ca^{2+} și K^+ prin influențarea schimburilor Na^+-Ca^{2+} și a curenților I_K și I_f.

Frecvența cardiacă reflectă echilibrul dintre cele 2 componente ale sistemului nervos vegetativ. În mod normal, frecvența cardiacă prezintă o marcată variabilitate, ea fiind mai accentuată în cazul predominanței tonusului vagal. Pierderea variabilității indică prezența unor stări patologice și creșterea riscului morții subite.

6.2.4. CONDUCTIBILITATEA (FUNCȚIA DROMOTROPĂ)

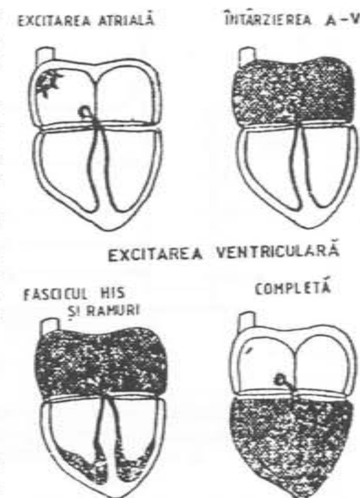


Fig. 6.13. Conducerea undei de excitație în miocard.

Propagarea depolarizării prin structurile cardiace favorizează realizarea contracției miocardice și a funcției de propulsie a sângelui în circuitul vascular. În acest scop, este necesar ca atriile și ventriculele să se contracte într-o secvență bine definită, fapt ce presupune depolarizarea fiecărui compartiment la momentul potrivit (fig. 6.13).

Potențialul de acțiune cu originea în nodulul sino-atrial se propagă în toate direcțiile prin mușchiul atrial, cu o viteză de 1–1,2 m/s. La nivelul nodulului atrio-ventricular, conducerea este lentă și decremențială, atingând, în funcție de zonă, viteze de 0,02–0,1 m/s, pentru un timp de conducere de 80–120 ms. Datorită scăderii fluxurilor rapide de Na^+, potențialul de acțiune la acest nivel își reduce amplitudinea, panta și velocitatea propagării, încetinindu-se până aproape de blocare. Aceste caracteristici justifică, de altfel, denumirea de marea sinapsă transversală a inimii.

Întârzierea propagării la acest nivel asigură terminarea sistolei atriale, înaintea începerii sistolei ventriculare. În acest mod se asigură umplerea ventriculară completă. În fasciculul His și ramurile sale, fibrele Purkinje asigură viteze mari de conducere (1,2–2 m/s). Potențialul de acțiune invadează aproximativ sincron zona subendocardică ventriculară, unde viteza atinge valori de cca 1 m/s. Propagarea continuă apoi spre epicard, cu o viteză de 0,35–0,40 m/s.

Invazia ventriculelor de către unda de depolarizare are loc într-o secvență bine definită, fiind direcționată în general de la vârf spre bază (favorizând golirea) și cuprinzând epicardul ventriculului drept înaintea celui stâng. Depolarizarea inițială începe pe fața stângă a septului interventricular, spre apex, frontul undei (limita dintre fibrele depolarizate electronegative și cele polarizate electropozitive) fiind dirijat de la stânga spre dreapta și dinapoi înainte. În câteva ms depolarizarea invadează complet septul și cuprinde fața endocardică a ventriculului drept, lângă apex. În următoarele 5–10 ms, depolarizarea cuprinde rețeaua Purkinje și apar zone subendocardice de mușchi depolarizat, care înconjoară ambele cavități ventriculare, cu excepția zonelor posterioare și superioare. La 10–15 ms, depolarizarea cuprinde și fața epicardică anterioară a ventriculului drept. În același timp, în ventriculul stâng, unda progresează în grosimea peretelui. La cca 20 ms, se produce depolarizarea completă a ventriculului drept și a vârfului inimii, după care urmează depolarizarea completă a peretelui ventricular stâng și, în fine, depolarizarea bazei ventriculare. S-au descris mai multe fascicule joncționale care unesc diferitele regiuni ale nodulului atrio-ventricular sau pe acesta cu fasciculul His și ventriculii, constituind suportul unei conduceri accelerate.

6.2.5. CONTRACTILITATEA (FUNCȚIA INOTROPĂ)

Funcție majoră a fibrei miocardice, contractilitatea se realizează cu participarea a trei sisteme intracelulare: sistemul de cuplare a excitației cu contracția (reticulul sarcoplasmatic și tuburile în „T"), sistemul contractil (miofilamentele) și sistemul energogen (mitocondrial). Având o structură sarcomerică asemănătoare cu cea a mușchilor striați roșii și o organizare sincițială ca în unii mușchi netezi, fibrele miocardice își dezvoltă activitatea contractilă prin mecanisme asemănătoare, dar cu particularități funcționale specifice (fig. 6.14).

Contractilitatea reprezintă capacitatea miocardului de a se contracta și de a realiza un lucru mecanic. Ea este determinată de capacitatea maximă de a genera forță proporțională cu numărul punților acto-miozinice, ca și de viteza de scurtare maximală care depinde de rata formării acestor punți.

Cuplarea excitație-contracție (E-C). Ca și în restul sistemului muscular, ionul de calciu reprezintă veriga de legătură între depolarizarea membranară și contracție. Celula miocardică posedă mai multe locuri în care se găsește Ca^{2+}: sarcoplasmă, reticul sarcoplasmatic, mitocondrii, sarcolemă și sarcomere (la nivelul troponinei C).

Mișcările Ca^{2+} intracitoplasmatic în timpul activității celulare depind de echilibrul dintre eliberarea sau intrarea și sechestrarea sa la nivelul troponinei C sau al reticulului sarcoplasmatic. Intensitatea acestor mișcări crește la scurt timp după faza 0 a potențialului de acțiune, atinge un vârf în timpul fazei de dezvoltare rapidă a tensiunii contracției, pentru ca apoi să scadă până la limita de repaus, curând după nivelul maxim al curbei contracției izometrice.

Reticulul sarcoplasmatic acumulează Ca^{2+} printr-un proces activ realizat cu ajutorul unei pompe. Eliberarea acestuia este un proces pasiv realizat cu ajutorul unui canal de Ca^{2+} care se deschide ca urmare a expunerii la concentrații crescute de Ca^{2+}. Cea mai mare parte a Ca^{2+} este eliberată din reticulul sarcoplasmatic ca urmare a influxului calcic prin canalele sarcolemale și are un rol important în contracție, constituind așa-numita „eliberare de Ca^{2+} mediată de Ca^{2+}"

În funcție de cantitatea sa, Ca^{2+} controlează numărul interacțiunilor dintre filamentele groase și cele subțiri, determinând capacitatea de a genera forță la nivelul sarcomerelor. Viteza de contracție depinde de activitatea ATPazică a miozinei, care variază în funcție de tipul izomiozinei.

Acumularea de Ca^{2+} la nivelul miocardului sau redistribuția sa la nivel intracelular are efecte negative asupra funcționării inimii, fapt care se poate constata în cursul ischemiei și al reperfuziei.

Creșterea concentrației Ca^{2+} liber intracelular peste 10^{-7} M (concentrația de repaus), până în jur de 10^{-5} M, activează mecanismul contractil glisant. Ca și în mușchiul scheletic, depolarizarea sarcolemei, propagată prin membrana tuburilor în „T" până la nivelul zonei de continuitate cu cisternele reticulului endoplasmatic, determină descărcarea în citoplasmă a ionilor de Ca^{2+} stocați la acest nivel. În mușchiul cardiac, acest mecanism asigură doar cca 70% din calciul necesar contracției. Spre deosebire de mușchiul scheletic, o parte importantă a calciului necesar cuplării (30%) pătrunde în citoplasmă în perioada platoului potențialului

Fig. 6.14. Reprezentare schematică a relației dintre potențialul de acțiune transmembranar (A) și contracția izometrică (B) într-un fragment de mușchi papilar izolat din cordul de pisică. Vârful de tensiune al contracției izometrice este depășit înaintea perioadei refractare efective (PRE), a membranei fibrei musculare (PRR, perioadă refractară relativă).

de acțiune, prin canalele specifice. Canalele de Ca^{2+} alcătuite din proteine glicozilate sunt dependente de voltaj și au o cinetică lentă, comparativ cu canalele rapide de Na^{+}. Alături de aceste canale, numite de tip L, există în miocard și canale de Ca^{2+} de tip T, asemănătoare ca structură, care influențează mai ales activitatea de *pace-maker* a celulelor nodulului sino-atrial și a celui atrio-ventricular (fig. 6.15).

Activitatea canalelor de Ca^{2+} poate fi modulată de o serie de substanțe cunoscute sub denumirea de „blocante" ale canalelor calcice, cele mai cunoscute fiind verapamilul, diltiazemul și nifedipina larg utilizate în practica medicală.

Relaxarea mușchiului cardiac se realizează printr-un mecanism invers, prin scăderea concentrației Ca^{2+} liber sub 10^{-7} M. În momentul încetării potențialului de acțiune și a influxului de Ca^{2+}, ionul este recaptat în cisterne, sub acțiunea unui sistem de transport activ (pompă de calciu-ATPază Ca^{2+}-dependentă). O altă parte este captată în tubii longitudinali, iar restul este pompat activ prin sarcolemă, spre exterior. Atât contracția, cât și relaxarea sunt procese active care necesită consum energetic.

Fig. 6.15. Ciclul celular al calciului în cursul contracției. Cuplarea excitației cu contracția. PA, potențial de acțiune.

Sistemul contractil al fibrei miocardice nu diferă de cel descris în cazul mușchiului striat scheletic. Și în miocard, sarcomerele conțin miofilamente groase de miozină și subțiri de actină. Dimerii de miozină, formați din aceleași subunități, prezintă aceeași configurație, în „crosă de golf", cu un cap polar și o articulație moleculară „în balama". Acești dimeri se polimerizează în „fascie romană", dând aspectul caracteristic al miofilamentului gros, cu capete polare proeminând în spirală la suprafața miofilamentului, în vederea formării punților transversale. Există mai multe tipuri de miozine (V1, V2, V3), care diferă atât structural, cât și din punct de vedere al activității ATPazice. Miozina umană este compusă mai ales din tipul V3, cu o activitate mai lentă. Subunitățile de actină G (globulară) se asociază și ele într-o dublă spirală, formând actina F (fibrilară), care reprezintă filamentul subțire. Actina se asociază, ca și în mușchiul striat, cu două proteine reglatoare: tropomiozina și troponina (fig. 6.16 *A, B, C, D*). Tropomiozina este formată din două lanțuri polipeptidice, răsucite helicoidal, și se așează la nivelul fiecărei semiture de spiră a actinei F, în șanțul dintre cele două filamente. La limita dintre două semiture ale helixului de actină F, la extremitățile libere ale filamentelor de tropomiozină, se așează troponina sau, mai exact, complexul troponinic, format din cele trei subunități descrise în cazul mușchiului striat scheletic. Troponina T leagă complexul de tropomiozină. Troponina I se fixează pe actină, blocând locusul de fixare al miozinei și inhibând astfel formarea complexului acto-miozinic. Troponina C, având afinitate pentru Ca^{2+}, modulează configurația spațială a întregului complex și, în primul rând, afinitatea troponinei I pentru actină.

Etapele succesive ale mecanismului molecular al contracției în fibra miocardică sunt aceleași ca în cazul mușchiului striat scheletic. Creșterea bruscă a concentrației Ca^{2+} liber din citoplasmă determină formarea punților transversale acto-miozinice. Ca^{2+} se fixează pe troponina C și, scăzând afinitatea troponinei I pentru actină, permite fixarea capului polar al miozinei pe locusul de pe actină F (fig. 6.17. *A, B*). Prin activarea ATPazei miozinice se modifică încărcarea capului polar care, atras de corpul filamentului de miozină, determină flexia punții transversale spre interiorul discului întunecat. Actina, antrenată în această mișcare, alunecă spre mijlocul sarcomerului, care astfel se scurtează (mecanism glisant).

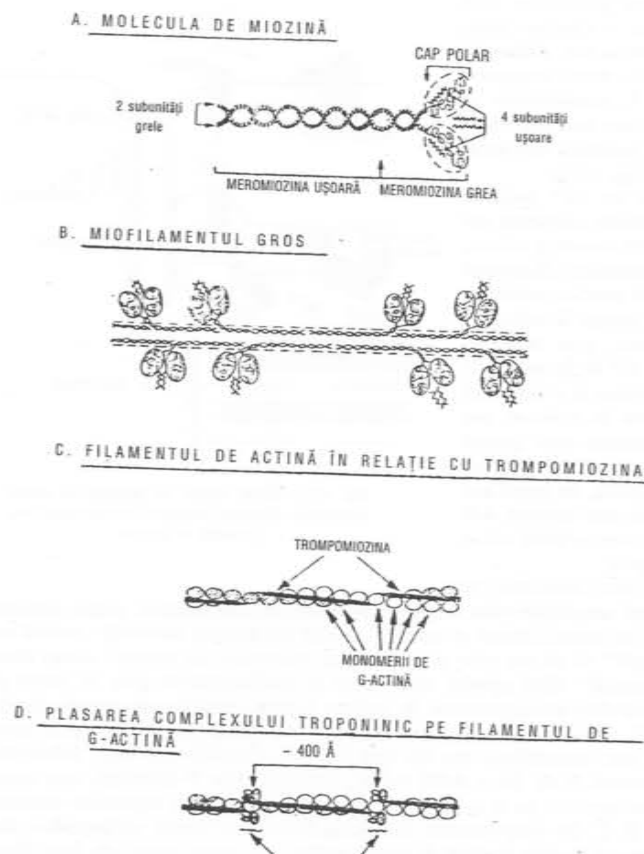


Fig. 6.16. Reprezentarea schematică a structurii moleculare a miofilamentelor groase (*A, B*) și subțiri (*C, D*).

Imediat, datorită hidrolizei ATP, puntea transversală se desface și revine în poziție perpendiculară pe direcția filamentului de miozină, refăcând o nouă legătură cu locusul următor de pe actină. Prin succesiunea repetată a acestor fenomene, pentru numeroase punți transversale, la nivelul tuturor sarcomerelor, se produce alunecarea filamentelor subțiri în interiorul discurilor întunecate și contracția întregii fibre musculare. Procesul încetează și relaxarea se produce în momentul în care concentrația calciului liber din sarcoplasmă scade la nivelul de repaus, sub acțiunea mecanismelor descrise mai sus.

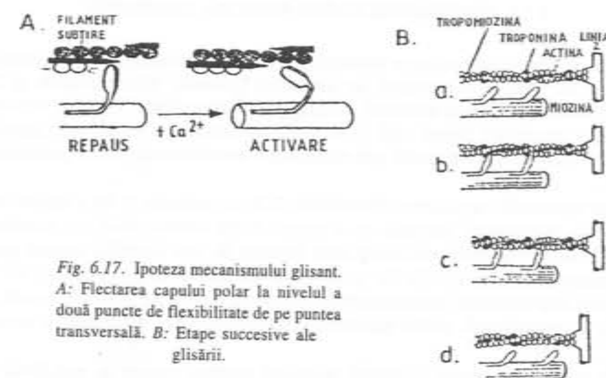


Fig. 6.17. Ipoteza mecanismului glisant. *A:* Flectarea capului polar la nivelul a două puncte de flexibilitate de pe puntea transversală. *B:* Etape succesive ale glisării.

Sistemul energogen miocardic. Sursa principală de energie în cursul activității cardiace este reprezentată de ATP. La nivelul mușchiului cardiac, refacerea ATP utilizat pe seama creatin fosfatului și a glicolizei anaerobe are o importanță redusă, datorită absenței enzimelor necesare. Sursa principală a ATP rămâne fosforilarea oxidativă mitocondrială, cuplată cu lanțul respirator (fig. 6.18.). În acest proces, atomii de hidrogen pierd electroni, transformându-se în protoni (H^+). Electronii transferați atomilor de oxigen determină activarea lor (O^{2-}), în final rezultând apă metabolică. La rândul lor, atomii de hidrogen provin din ciclul Krebs, în care substratul oxidat al CO_2, H_2O și energie este acetil coenzima A. În fibra musculară cardiacă, sursa majoră de AcCoA (preferențială) este reprezentată de acizii grași liberi (AGL). În mod secundar, miocardul poate utiliza și acidul lactic și glucoza din sânge, dar acest mecanism intervine doar în cazul insuficienței căii majore.

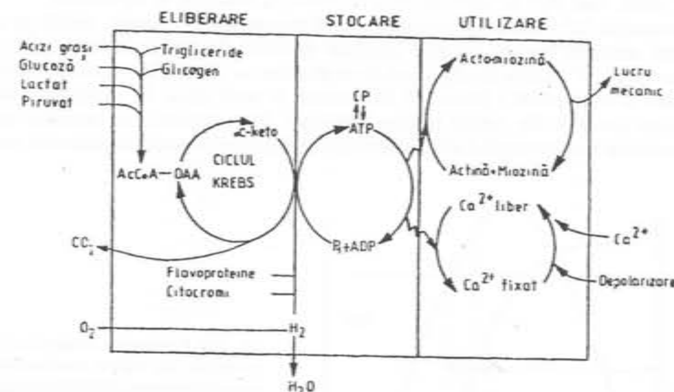


Fig. 6.18. Energetica mușchiului cardiac. AcCoA, acetil coenzima A. OAA, oxaloacetat. α-keto, α-ketoglutarat.

AGL, captați în fibra cardiacă prin difuziune, sunt activați în citoplasmă prin cuplare cu CoA. Acil CoA rezultată este transferată în mitocondrii, printr-un sistem de transport ce implică carnitina și două transferaze. La nivelul mitocondrial, prin beta-oxidare, acil CoA trece în AcCoA, utilizată în ciclul Krebs. Glucoza și acidul lactic, transformate în acid piruvic, pot, sub acțiunea unei piruvat dehidrogenaze, să formeze acetil CoA. Enzima este însă continuu inhibată de excesul de AcCoA provenit din beta-oxidarea acizilor grași liberi (AGL).

Intensitatea reacțiilor metabolice intracelulare la nivelul celulei miocardice este permanent controlată de raportul ATP/ADP. Excesul de ADP stimulează glicoliza, activând fosfofructokinaza, stimulează ciclul Krebs la nivel de izocitrat dehidrogenază și, în fine, activează fosforilarea oxidativă. Excesul de ATP acționează frenator. Un alt factor de control metabolic ar fi aportul de oxigen. Insuficiența aportului de O_2 determină scăderea cantității de ATP și un exces de adenozină (catabolit purinic), care inhibă acil CoA sintetaza. În acest mod scade utilizarea AGL și se produce un efect inotrop negativ protector. Contractilitatea este redusă pentru a se adapta oxigenării locale, evitându-se astfel necroza celulară.

Datorită caracterului predominant oxidativ al metabolismului miocardic, inima este foarte sensibilă la hipoxie și la ischemie.

Reducerea fluxului sanguin poate duce la scăderea reversibilă a forței de contracție fără apariția necrozei celulare, fenomen denumit hibernare. Disfuncția contractilă este atribuită reducerii amplitudinii mișcărilor Ca^{2+}, fără scăderea sensibilității miofilamentelor la Ca^{2+} și fără modificări ale fosfaților anorganici și ale pH.

Ischemia poate produce tulburări legate nu numai de scăderea oxigenării, ci și prin lipsa îndepărtării metaboliților și supraîncărcarea cu Ca^{2+}, ceea ce duce la contractură, inhibiția metabolismului mitocondrial, depleția de ATP, blocarea pompelor ionice, pierderea integrității membranei celulare și, în final, la moartea celulară.

În aceste cazuri reperfuzia precoce este o condiție absolut necesară supraviețuirii celulare, deși ea poate duce uneori și la leziuni necrotice.

Stunning-ul miocardic este definit ca o disfuncție mecanică postischemică ce persistă după reperfuzie în absența unor leziuni ireversibile. Ea este total reversibilă, fiind distinctă de infarctul miocardic sau de starea de hibernare. Starea de *stunning* a fost atribuită mai multor mecanisme: generarea de radicali liberi ai O_2, disfuncția mitocondrială, producția insuficientă de energie.

Precondiționarea ischemică se referă la creșterea toleranței la ischemie în urma mai multor episoade ischemice. În producerea precondiționării, un rol important îl au adenozina și activarea canalelor de K^+ dependente de ATP. Hipotermia amplifică protecția realizată de precondiționarea ischemică.

6.2.5.1. Caracteristicile contracției mușchiului cardiac

Ca și în cazul mușchiului scheletic, contracția miocardică se caracterizează prin forță (tensiunea dezvoltată) și velocitate (viteza de scurtare). Dacă în fibra miocardică izolată forța și velocitatea depind exclusiv de mecanismele intrinseci moleculare ale contracției, în mușchiul cardiac luat în întregime prezența elementelor conjunctive elastice, precum și restul particularităților structural-funcționale ale organului condiționează desfășurarea contracției (fig. 6.19).

a) **„Starea activă".** În condiții constante, stimulii supraliminari determină întotdeauna același grad de interacțiune între moleculele de actină și miozină, care încetează să mai fie liber extensibile, fie că dezvoltă o tensiune, fie că determină scurtarea sarcomerului. Această interacțiune, caracteristică elementelor contractile moleculare din interiorul fibrelor miocardice, a fost descrisă sub denumirea de *„stare activă"* (Hill, 1939). Starea activă, ca și în cazul mușchiului striat, reflectă capacitatea intrinsecă de contracție a mușchiului cardiac, independent de manifestările externe ale contracției (lucru mecanic, scurtare, întinderea elementelor elastice). Intensitatea și durata stării active sunt direct proporționale cu numărul legăturilor transversale și, respectiv, durata menținerii lor. Cei doi parametri reflectă, prin urmare, evoluția în timp a eliberării calciului în citoplasmă, a fixării sale pe troponina C și a recaptării sale în depozite. În mușchiul

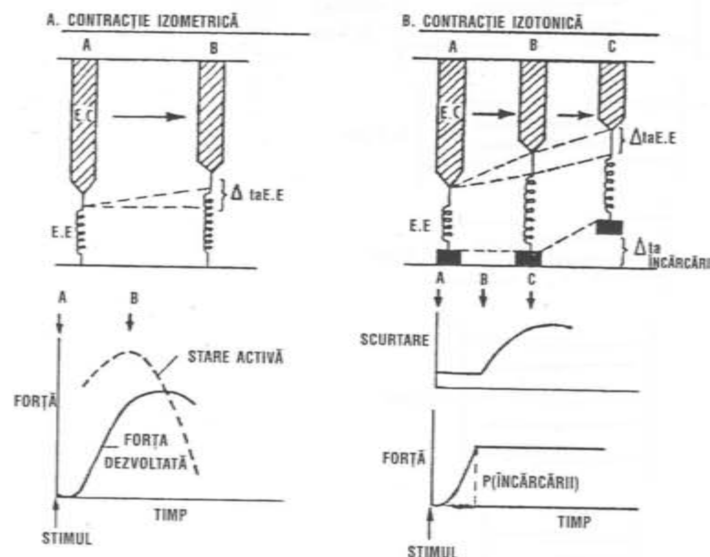


Fig. 6.19. Secvența fenomenelor mecanice în cursul contracției. *A:* În contracția izometrică, diferența dintre curba stării active și cea a forței dezvoltate se datorează punerii în tensiune a elementului elastic (E.E). *B:* În contracția izotonică, scurtarea începe după ce s-a dezvoltat forța necesară punerii in tensiune a elementului elastic (E.E) de către elementul contractil (E.C). Δt, diferența între cele două poziții. P, lucrul mecanic rezultat.

scheletic, intensitatea stării active este întotdeauna maximă, stimularea determinând creșteri enorme ale concentrației calciului liber, care duc la formarea unui număr maxim posibil de punți transversale. În mușchiul cardiac, stimularea determină creșteri limitate ale concentrației calciului. Acest fapt permite creșteri sau scăderi ale intensității *„stării active"*, în diferite condiții (efecte inotrop-pozitive, respectiv, inotrop-negative). Și în ceea ce privește durata „stării active" apar diferențe între mușchiul scheletic și cel cardiac. În mușchiul cardiac, durata este mult mai mare decât în cel scheletic, favorizând dezvoltarea unei forțe mai mari.

b) **Parametrii contracției în fibra musculară izolată.** Forța și velocitatea contracției fibrei miocardice depind de gradul și viteza de scurtare a sarcomerului. Acestea depind, la rândul lor, de lungimea inițială a sarcomerului (gradul de întrepătrundere a filamentelor subțiri cu cele groase, de care depinde numărul maxim de punți transversale ce se pot forma în momentul respectiv) și de capacitatea contractilă a fibrei sau „starea inotropă" (viteza și intensitatea cuplării excitație-contracție, viteza de interacțiune actină-miozină, capacitatea de utilizare a ATP). Între acești parametri se stabilesc o serie de relații, importante pentru înțelegerea caracteristicilor contracției cardiace.

Relația forță-velocitate: la aceeași lungime inițială a sarcomerului, forța și velocitatea sunt invers proporționale. Velocitatea contracției este maximă la încărcare nulă și scade pe măsură ce încărcarea crește. Cu cât forța dezvoltată este mai mare, cu atât viteza de contracție se reduce. Velocitatea poate fi crescută

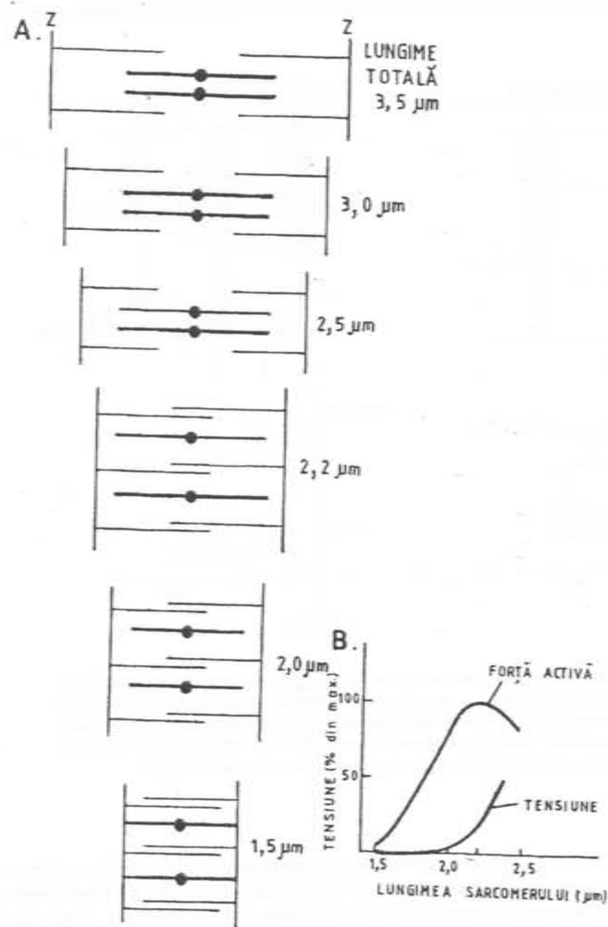


Fig. 6.20. Relația forță — lungimea sarcomerului. *A:* Poziția relativă a filamentelor de actină și miozină la diferite lungimi ale sarcomerului. *B:* Curba relației forță — lungime inițială a sarcomerului.

în prezența unor factori externi inotrop-pozitivi. De exemplu, adrenalina, calciul, digitala, glicozidele cardiace, accelerând influxul de calciu, măresc velocitatea contracției miocardice.

Relația forță-lungimea inițială a sarcomerului: lungimea inițială a sarcomerului condiționează numărul maxim de punți transversale acto-miozinice ce se pot forma și, în consecință, forța dezvoltată. Miofilamentul de miozină are o lungime totală de cca 1,5 µm. Din această lungime, porțiunea centrală corespunzând benzii H (0,2 µm) nu prezintă, spre deosebire de rest, legături transversale. Numărul maxim

de legături transversale se poate forma, prin urmare, atunci când filamentele de actină (1 µm) pătrund printre filamentele de miozină, până la limita benzii H. În aceste condiții, lungimea sarcomerului va fi egală cu suma lungimii a două filamente de actină opuse, plus lungimea corespunzătoare benzii H (0,2 µm). La această lungime de 2,2 µm se realizează totalitatea legăturilor transversale posibile, iar forța contracției sarcomerului este maximă (fig. 6.20 *A, B*)

La lungimi mai mari (până la 2,5 µm), forța contractilă scade proporțional cu numărul de punți transversale. La lungimi mai mici (până la 1,5 µm), filamentul de actină ajunge în jumătatea opusă a miofilamentului de miozină și realizează un număr suplimentar de legături transversale. Aceste legături acționează însă în sens opus celor inițiale, așa că, în final, forța de contracție se reduce.

Faptul că forța de contracție crește proporțional cu lungimea inițială a sarcomerului reprezintă baza ultrastructurală a legii fundamentale a inimii – legea Franck-Starling. Conform acestei legi, forța musculară a inimii crește proporțional cu distensia mușchiului cardiac sub acțiunea încărcării presistolice cu sânge. În acest mod, inima devine capabilă să asigure permanent evacuarea ventriculară, adaptându-se în limite fiziologice la creșterea întoarcerii venoase sau la creșterea rezistenței arteriale.

Relația velocitate-lungime: velocitatea contracției fibrei musculare se apreciază prin viteza maximă de scurtare (la sarcina 0) și prin timpul de atingere a acestei viteze maxime. Viteza maximă de scurtare, care poate fi atinsă în cursul unei contracții (la sarcină 0 sau constantă), depinde de lungimea inițială a sarcomerului, în limitele 1,6–2,0 µm. Viteza cu care se atinge însă această velocitate maximă nu depinde de lungimea inițială a sarcomerului, ci de lungimea instantanee, în fiecare moment al scurtării, și de caracteristicile stării active a fibrei miocardice.

c) **Parametrii contracției miocardului în întregime.** Ca și în mușchiul striat scheletic, în mușchiul cardiac contracția se realizează cu participarea a trei componente.

1. elementul contractil (fibra miocardică), care în timpul activării se scurtează, dezvoltând forță, iar în condiții de repaus este extensibil;
2. elementul elastic în serie, care este întins pasiv prin scurtarea componentei contractile sau prin întinderea mușchiului;
3. elementul elastic în paralel, care menține lungimea de repaus a elementului contractil și contribuie la menținerea tensiunii de repaus (diastolice) a peretelui muscular cardiac. Acest element nu joacă un rol important în contracție.

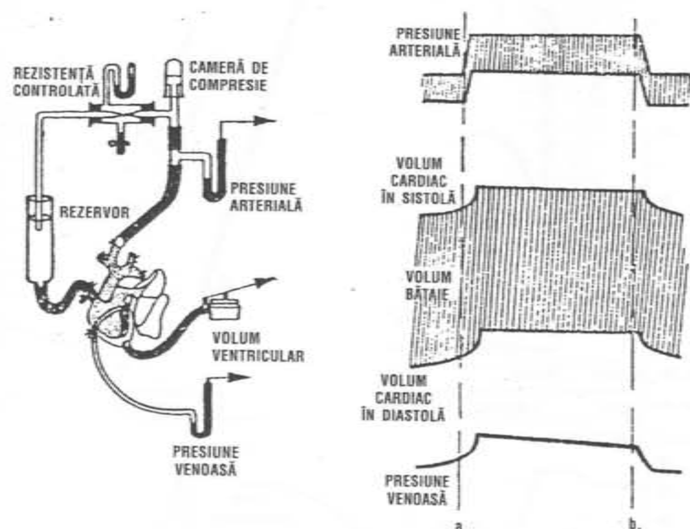
Cu participarea acestor componente, contracția mușchiului cardiac se desfășoară astfel: în momentul stimulării, prin mecanismele cuplării excitației cu contracția, este indusă starea activă a elementului contractil (vezi și mai sus). Ca urmare, acesta devine capabil să se scurteze și să dezvolte forță. Într-un prim moment, forța se exercită asupra elementului elastic în serie. Scurtarea mușchiului și dezvoltarea forței mecanice apar cu o oarecare latență și evoluează în timp, în funcție nu numai de forța contractilă a fibrei musculare și de durata stării active, ci și de proprietățile componentei elastice. În contracția izometrică, forța se dezvoltă abia când scurtarea elementului contractil a întins elementul elastic, iar, în contracția izotonică, scurtarea întregului mușchi începe abia după ce scurtarea elementului contractil a întins elementul elastic până la atingerea unei tensiuni egale cu încărcarea. Ținând cont de aceste diferențe, relațiile forță-velocitate-lungime, descrise în cazul fibrei miocardice, se păstrează și la mușchiul cardiac integral.

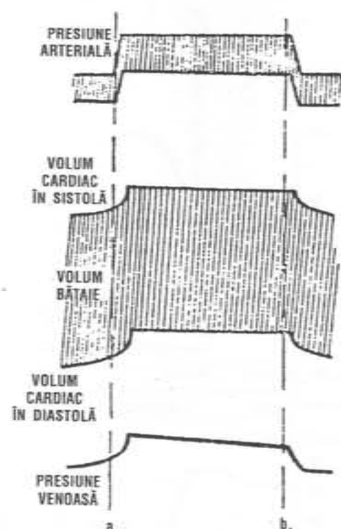
În cazul mușchiului ventricular intact, forța dezvoltată devine analogă cu presiunea, velocitatea corespunde vitezei de creștere a presiunii sau de evacuare a ventriculului, iar lungimea devine analogă cu volumul sau cu modificarea de volum (debitul bătaie). În aceste condiții se pot descrie relații similare celor de mai sus, și anume:

– *relația presiune-velocitate*, conform căreia, cu cât presiunea de evacuare (sarcina) este mai mare, cu atât viteza de evacuare a ventriculului este mai scăzută;

– *relația presiune-volum* (fig. 6.21 *A, B, C*), conform căreia, cu cât volumul ventricular inițial este mai mare (încărcare diastolică), cu atât forța dezvoltată va fi mai mare (presiunea intraventriculară izometrică va fi maximă). Din această relație rezultă că volumul bătaie ventricular (debit sistolic), la orice presiune aortică, depinde direct de gradul de umplere diastolică a inimii (legea fundamentală a inimii, Franck-Starling);

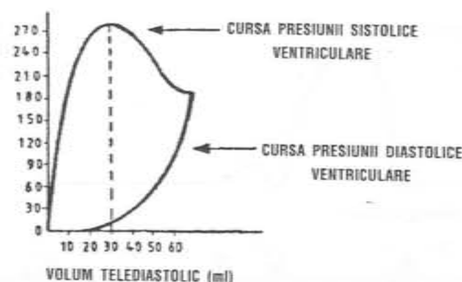
– *relația volum-velocitate*, conform căreia, cu cât volumul de sânge intraventricular scade, cu atât crește viteza de atingere a presiunii izometrice maxime și a evacuării ventriculare.





A. PREPARATUL CORD–PULMON

B. ÎNREGISTRAREA EFECTELOR CREȘTERII (a) ȘI SCĂDERII (b) REZISTENȚEI ARTERIALE



C. RELAȚIA LUNGIME–TENSIUNE ÎN CORDUL ÎNTREG

Fig. 6.21. Legea fundamentală a inimii (Franck-Starling).

Existența acestor relații și acțiunea lor concomitentă au importante consecințe funcționale. Reprezentând tridimensional relațiile de mai sus, se pot înțelege mai ușor consecințele unor modificări funcționale asupra parametrilor activității cardiace, cum ar fi volumul bătaie (volumul sângelui evacuat în sistolă), forța sistolică (produsul presiune×velocitate) și lucrul mecanic *per* bătaie (presiune×volum bătaie).

Creșterea presiunii intraventriculare la sfârșitul diastolei (prin creșterea volumului de sânge conținut) determină creșterea volumului bătaie, a forței și a lucrului mecanic sistolic (vezi și legea inimii, mai sus).

Creșterea contractilității (a stării active) sub acțiunea unor factori inotrop-pozitivi (de exemplu, noradrenalină) determină creșteri ale velocitații și presiunii izometrice maxime dezvoltate și duce la creșteri ale forței lucrului mecanic și vitezei de ejecție sistolică.

Creșterea frecvenței cardiace, ducând doar la creșterea velocității contracției ventriculare, determină creșterea forței de contracție fără modificări ale lucrului mecanic și ale debitului sistolic.

Creșterea presiunii arteriale (a sarcinii), având drept consecință scăderea vitezei inițiale de scurtare și reducerea acestei scurtări, determină scăderea volumului bătaie (mărind volumul de sânge rezidual postsistolic), în timp ce lucrul mecanic și forța sistolică cresc.

6.2.6. TONICITATEA (FUNCȚIA TONOTROPĂ)

Este proprietatea mușchiului cardiac de a păstra o anumită tensiune a pereților musculari și în timpul diastolei. Persistă și după denervarea sau scoaterea din organism. Lungimea sarcomerelor în diastolă este în general mai mică decât lungimea optimă de contracție (2,2 μm). La realizarea tonusului cardiac participă două componente: o componentă intrinsecă, reprezentată de tensiunea elementelor contractile și elastice, și o componentă extrinsecă, reprezentată de influențele nervoase vegetative, în special de tonusul simpatic. În simpaticotonii, tonusul cardiac diastolic crește. Denervarea reduce o parte din tonusul cardiac fără a-l aboli. Starea de tensiune a pereților cardiaci în timpul diastolei condiționează forța de contracție sistolică, conform legii inimii descrise de Franck și Starling (vezi mai sus).

6.3. MANIFESTĂRILE ACTIVITĂȚII CARDIACE

Activitatea cardiacă se exteriorizează printr-o serie de fenomene de natură mecanică, acustică, volumetrică, electrică.

6.3.1. FENOMENELE MECANICE – REVOLUȚIA CARDIACĂ

Rolul de pompă al inimii se realizează datorită unor variații presionale ritmice din interiorul sistemului tetracameral cardiac. Aceste variații presionale sunt consecința unor contracții (sistole) și relaxări (diastole), a căror succesiune ciclică formează *revoluția cardiacă*.

Etapele și fenomenele revoluției cardiace au fost descrise pentru prima oară în 1628, de către Harvey, prin observarea directă a activității inimii, la diferite specii. Etapa modernă, de măsurare a diferiților parametri ce variază în timpul unui ciclu de activitate cardiacă, a început la sfârșitul secolului trecut, ca urmare a introducerii cateterismului cardiac de către Chauveau și Marey, care au măsurat prima oară, pe inima de cal, presiunile intracavitare și din arterele mari.

Metodologia de explorare a evenimentelor ciclului cardiac este foarte variată:

a) *Metodele sângerânde (directe)* sunt reprezentate de cataterismul cardiac. Acesta constă în măsurarea directă a variației presiunilor intracavitare în cursul revoluției cardiace, cu ajutorul unor sonde (catetere), introduse în inimă pe calea vaselor periferice. Cateterismul inimii drepte se realizează introducând sonda prin vena jugulară sau femurală. Cateterismul inimii stângi presupune introducerea (mai dificilă) a sondei prin artera radială. Concomitent se realizează și cineangiocardiografia mono- sau biplanară, prin injectarea de substanțe de contrast.

a) *Metodele nesângerânde (indirecte)* aduc informații cu privire la revoluția cardiacă, prin înregistrarea unor manifestări externe. Din această categorie fac parte: *apexograma* (înregistrarea „pulsului cardiac" generat la nivelul vârfului inimii, prin contactul variabil al acestuia cu peretele toracic, utilizând traductori mecano-

electrici); *flebograma* (înregistrarea variaţiilor de volum venos în golful jugularei – consecinţă directă a variaţiilor de presiune în atriul drept); *sfigmograma* (înregistrarea pulsului arterial – consecinţă a evacuării ventriculare) etc.

b) *Alte metode* – în studiul revoluţiei cardiace s-au utilizat şi alte metode, cum ar fi: determinarea debitului cardiac (pe baza principiilor Fick şi Stewart); *electrocardiograma* (înregistrarea variaţiilor de potenţial ale muşchiului cardiac în cursul revoluţiei cardiace); determinarea variaţiei volumului cardiac; *fonocardiograma* (înregistrarea zgomotelor cardiace).

Interpretarea în funcţie de timp a înregistrărilor obţinute simultan prin aceste tehnici, *metoda poligrafică* (fig. 6.22), permite o descriere detaliată a evenimentelor revoluţiei cardiace în succesiunea lor.

Locul acestor metode este luat în prezent de noile metode imagistice care urmăresc grosimea şi mişcările pereţilor inimii, ca şi mărimea cavităţilor acesteia şi fluxul sanguin la nivelul orificiilor valvulare. Dintre aceste metode amintim echocardiografia uni-, bi- sau tridimensională sau echocardiografia Doppler, tomografia computerizată ultrarapidă, rezonanţa magnetică nucleară şi tomografia emisivă cu pozitroni.

Revoluţia cardiacă fiziologică. Având o durată de cca 0,8 s pentru o frecvenţă de 70 bătăi/minut, revoluţia cardiacă începe cu sistola atrială, ce are o durată de 0,10–0,15 s. După această perioadă de contracţie, muşchiul atrial rămâne relaxat (diastola atrială), până la începerea unei noi revoluţii (cca 0,7 s). Imediat după terminarea sistolei atriale începe sistola ventriculară (0,27–0,30 s), care asigură pomparea sângelui în sistemul arterial. După terminarea sistolei, ventriculul intră în relaxare (diastolă ventriculară) pentru un interval de aproximativ 0,5 s, până la următoarea sistolă ventriculară. Imediat după terminarea sistolei ventriculare, atât atriile, cât şi ventriculele se află în diastolă. Această perioadă de relaxare a întregului muşchi cardiac, care durează până la următoarea sistolă atrială, poartă denumirea de diastolă generală şi are o durată de aproximativ 0,4 s pentru o frecvenţă cardiacă de 70 bătăi/minut. Prin urmare, în cursul revoluţiei cardiace se succedă: sistola atrială, sistola ventriculară şi diastola generală, după care ciclul se reia.

1. *Sistola atrială.* La sfârşitul diastolei generale, orificiul atrio-ventricular este deschis. Ambele cavităţi sunt umplute cu sânge, presiunile fiind sensibil egale, valoarea de referinţă fiind cea a presiunii barometrice la nivelul auriculului drept, cu manometrul menţinut la jumătatea grosimii toracelui (pentru subiectul în clinostatism). Cum capacitatea atrială este ceva mai mare decât cea ventriculară (140 ml în atriul stâng faţă de 120 ml în ventriculul stâng pe cordul post-mortem), cantitatea de sânge aflată în atrii este suficientă pentru a asigura umplerea ventriculară completă. Autoexcitarea automată a nodulului sino-atrial generează unda de depolarizare, ce se propagă prin muşchiul atrial şi care pe electrocardiogramă (ECG) generează unda P. Depolarizarea atrială determină, cu o latenţă de câteva sutimi de secundă, contracţia muşchiului atrial. Datorită contracţiei, presiunea din atrii creşte timp de 0,1 s cu câţiva mm coloană de mercur (unda *a* pe auriculograma presiunii intracavitare atriale). Sângele din atrii este presat în ventricule, unde determină, de asemenea, o uşoară creştere a presiunii (unda *a* pe ventriculograma presiunii intracavitare ventriculare), cele două cavităţi comunicând larg. Sistola atrială determină umplerea completă a ventriculului, contribuind cu aproximativ 30% din volumul diastolic final ventricular. Restul de 70% din acest volum curge pasiv din atrii în ventricule în timpul diastolei generale (vezi şi mai jos). Creşterile presionale din atrii, care sunt reflectate şi în ventricule, sunt de aproximativ 6–8 mmHg pentru inima stângă şi 4–7 mmHg pentru inima dreaptă. Creşterea presiunii din atrii se exercită nu numai în sens anterograd, spre ventricule, ci şi în sens retrograd, spre venele afluente (cave şi pulmonare), reprezentând un obstacol ce se opune curgerii libere a sângelui din vene în atrii. Afluxul venos se reduce şi sângele se acumulează în venele mari, determinând distensia acestora (unda *a* pe flebograma înregistrată la nivelul golfului jugularei). La sfârşitul sistolei atriale, muşchiul atrial se relaxează şi presiunea intraatrială scade, unda *a* luând un curs descendent. În acest moment presiunea intraatrială tinde să se reducă sub valorile presiunii intraventriculare. Ca urmare, sângele ventricular începe să se întoarcă spre atrii, determinând aşa-zisa închidere „precoce" a valvulei atrio-ventriculare, care precedă cu foarte puţin sistola şi chiar depolarizarea ventriculară (complexul QRS de pe ECG). În timpul sistolei atriale, valvulele atrio-ventriculare sunt deschise, dar cupele lor nu sunt împinse total spre peretele ventricular, ci plutesc într-o poziţie intermediară. Această poziţie este rezultatul echilibrului ce se stabileşte între presiunea exercitată de fluxul de sânge ce vine din atrii şi presiunea exercitată pe faţa ventriculară de vârtejurile care, reflectate de peretele ventricular, tind să închidă valvulele. Apoziţia presistolică a valvulelor nu este complet[illegible] [illegible]ectând[illegible] abia în momentul sistolei ventriculare.

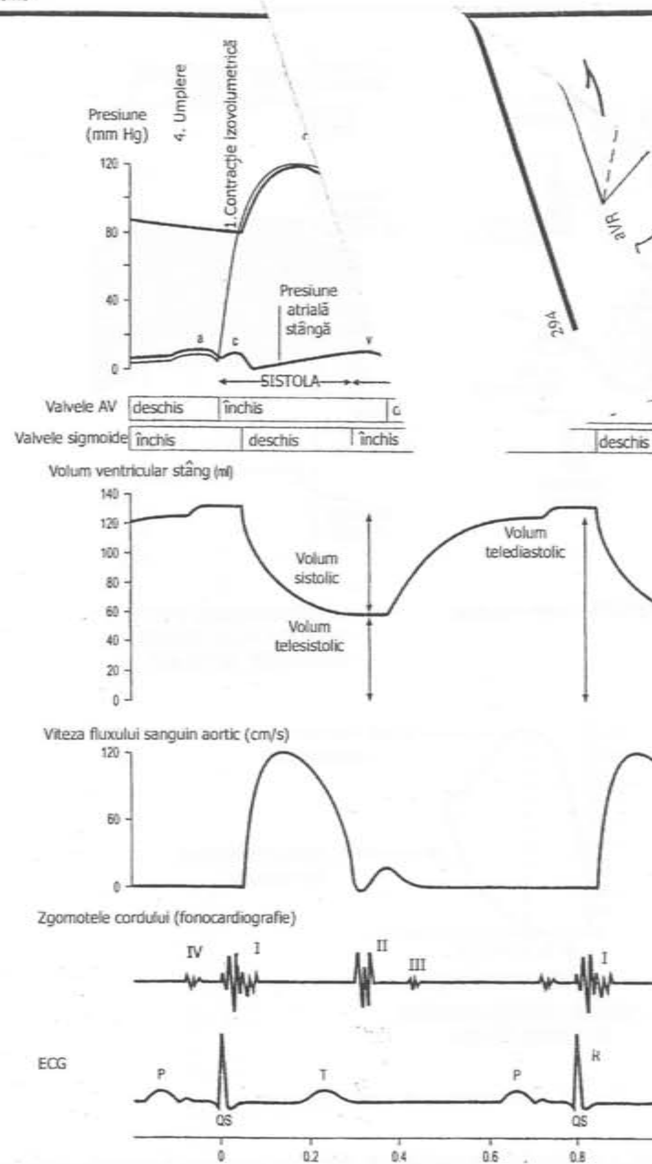


Fig. 6.22. Manifestările poligrafice din timpul ciclului cardiac.

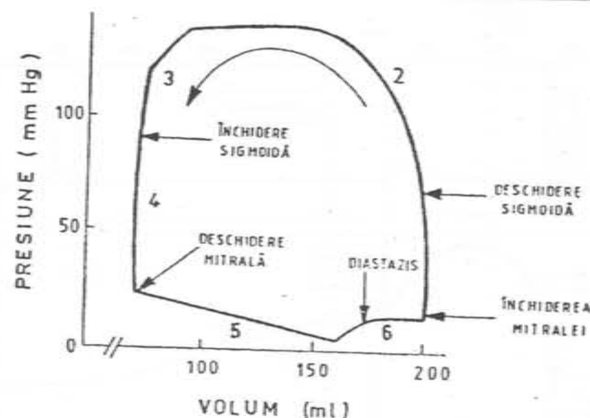


Fig. 6.23. Ciclul presiune—volum al ventriculului stâng.

2. *Sistola ventriculară.* Datorită întârzierii conducerii atrio-ventriculare la nivelul nodulului atrio-ventricular, contracția ventriculară începe după terminarea sistolei atriale. Tot datorită particularităților de conducere, depolarizarea și contracția ventriculară încep de la vârf și progresează spre bază (vezi mai sus). Particularități morfo-funcționale fac ca sistola ventriculară stângă să difere de cea a ventriculului drept.

Ventriculul stâng, având o formă aproximativ cilindrică, cu o porțiune conoidă la vârf, are pereți foarte groși și fibre cu dispoziție circulară, în marea lor majoritate. Din acest motiv, contracția sa este de tip concentric, implicând reducerea diametrului transversal și doar în mică măsură reducerea diametrului longitudinal sau mișcări de rotație. Într-o astfel de structură, reducerea de volum se realizează proporțional cu pătratul razei. Masa musculară implicată fiind mare, rezultă că ventriculul stâng este bine adaptat funcției de a asigura evacuarea volumului sistolic sub presiunile mari necesare în marea circulație, pe care o deservește.

Ventriculul drept, cu un perete relativ subțire, are formă aproximativ triunghiulară, cu peretele intern reprezentat de suprafața bombată a septului interventricular. Peretele extern subțire și cu suprafața mare față de volum se scurtează în timpul sistolei, apropiindu-se de peretele intern care este fix. Această mișcare, de tip excentric, asigură ventriculului drept capacitatea de a evacua volumul sistolic necesar sub un regim de joasă presiune, adaptat micii circulații. În afara acestei contracții excentrice (în „foaie de fierărie"), la ejecția sângelui din ventriculul drept mai contribuie reducerea evidentă a axului longitudinal, prin coborârea bazei spre vârf și contracția mușchiului ventricular stâng, care mărește convexitatea peretelui intern septal al ventriculului drept. În desfășurarea sistolei ventriculare se descriu mai multe faze:

a) *Faza izometrică* (izovolumetrică, de punere în tensiune, de mulare). Are o durată de cca 0,05 s. În momentul în care depolarizarea a cuprins vârful inimii (unda R pe ECG, la 0,04 s după începutul complexului QRS) începe contracția ventriculară. Presiunea intraventriculară crește și, depășind presiunea din atrii, determină închiderea completă a valvulelor atrio-ventriculare. Ventriculul devine astfel o cavitate închisă între cele două valvule, care îl izolează de atrii și de arteră. Pe măsură ce numărul fibrelor contractate crește, presiunea intraventriculară urcă rapid, cu o viteză ce atinge un maximum la sfârșitul acestei faze. Volumul sângelui nu se modifică (fază izovolumetrică), în schimb ventriculul își modifică forma prin reducerea diametrului transversal, concomitent cu creșterea celui longitudinal – datorită împingerii în sus a valvulei și întregului planșeu atrio-ventricular. Ca urmare a proeminării planșeului atrio-ventricular spre cavitatea atrială, volumul acesteia se reduce, presiunea crescând în mod corespunzător (fig. 6.23).

Această creștere presională, ca și în cazul undei *a*, se reflectă în circulația venoasă. Afluxul de sânge din venele mari este temporar oprit și volumul venelor mari crește din nou (unda *c* pe flebogramă). Faza

izovolumetrică se încheie în momentul în care presiunea intraventriculară, depășind presiunea din arterele mari, determină deschiderea valvulelor sigmoide și ejecția sângelui în circuitul corespunzător. În acest moment, presiunea aortică care a scăzut continuu încă de la începutul diastolei, datorită curgerii sângelui din artere spre periferie, atinge valoarea sa cea mai scăzută (presiune arterială minimă, diastolică): 65–70 mmHg în aortă și 10–12 mmHg în pulmonară.

b) *Faza izotonică* (de ejecție, evacuare) începe odată cu deschiderea valvulelor sigmoide de la baza aortei și pulmonarei și durează aproximativ 0,27–0,30 s. În acest moment se depolarizează și ultimele fibre ventriculare (unda S pe ECG) și mușchiul ventricular dezvoltă forța de contracție maximă. În funcție de variațiile presionale și ale fluxului sanguin ejectat în cursul fazei izotonice au fost descrise două perioade succesive: faza de ejecție rapidă și faza de ejecție lentă.

– Faza de ejecție rapidă: imediat după deschiderea valvulelor sigmoide, propulsia sângelui din ventricul în arterele mari depășește cu mult curgerea sângelui din aortă spre periferie. Din acest motiv, presiunea intraventriculară crește rapid odată cu cea din artere, atingând valoarea maximă sistolică (120–140 mmHg în aortă și 20–25 mmHg în pulmonară) și menținându-se la valori puțin mai mari în ventricule. Această perioadă durează aproximativ 0,09–0,11 s. Viteza de ejecție a sângelui în aortă crește rapid, atingând valoarea de 1 mm/s (debit maximal de 0,4–0,5 l/s).

– Faza de ejecție lentă: din momentul în care curgerea sângelui din aortă spre periferie începe să depășească fluxul de sânge ejectat de ventricul, presiunea ventriculară scade ușor sub nivelul celei aortice. Deși are loc împotriva unui gradient presional inversat, evacuarea sângelui continuă, probabil sub acțiunea forței inerțiale, cu o viteză ce se reduce treptat. Presiunile ventriculară și aortică se reduc și ele. Această fază durează aproximativ 0,15–0,20 s, încheind sistola ventriculară.

Evacuarea sângelui ventricular se realizează, în această etapă, prin micșorarea semnificativă a volumului cavității ventriculare. Fibrele miocardice se scurtează cu aproximativ 33%, grosimea peretelui crește și volumul cavității scade cu aproximativ 50–70%. De la un volum de 150–200 ml, la sfârșitul diastolei, la un adult sănătos (volum telediastolic), se ajunge la un volum telesistolic de 50–70 ml. Diferența de 100–130 ml corespunde volumului sanguin ejectat. Evacuarea se realizează mai ales prin reducerea diametrului transversal dar și, în oarecare măsură, a diametrului longitudinal. Reducerea acestuia din urmă realizează o coborâre a planșeului atrio-ventricular care, mărind cavitatea atrială, reduce presiunea din interior, aspirând sângele din vene. Această scădere a presiunii intraatriale determină unda negativă *x* pe auriculogramă și se reflectă în reducerea volumului venelor mari (unda negativă *x* pe flebogramă).

Evacuarea ventriculară corespunde perioadei de depolarizare totală a ventriculului (segmentul izoelectric S–T pe ECG) și repolarizării (unda T pe ECG). Faza ia sfârșit de obicei după, sau odată cu unda T.

3. *Diastola generală.* Această fază a sistolei ventriculare începe din momentul în care fibrele miocardice, complet repolarizate, încep să se relaxeze. Și în cursul diastolei generale se pot distinge mai multe faze:

a) protodiastola marchează începutul relaxării ventriculare și durează 0,02–0,04 s. Este un moment dificil de localizat cu precizie pe ventriculogramă. Datorită relaxării miocardului, presiunea intraventriculară continuă să scadă sub nivelul celor aortice și pulmonare. Se produce un scurt flux retrograd al sângelui, care închide valvulele sigmoide. Acest moment marchează limita dintre protodiastolă și faza următoare. În momentul închiderii valvulelor sigmoide, peretele arterial, destins în timpul ejecției, începe să revină, propulsând sângele spre periferie. Presiunea aortică crește momentan (unda derivată);

b) relaxarea izovolumetrică (izometrică) durează 0,04–0,06 s. Valvulele sigmoide și atrio-ventriculare fiind închise, ventriculul este din nou o cavitate izolată. Relaxarea peretelui ventricular determină o scădere rapidă a presiunii intracavitare, la valori foarte scăzute, în jur de, sau chiar sub, 0 mmHg (vid postsistolic). Planșeul atrio-ventricular, coborât în timpul ejecției (vezi mai sus), revine în poziție normală.

În atriul deja umplut cu sânge aspirat din venele mari în timpul deflecțiunii negative *x* (vezi mai sus), această revenire a planșeului determină o creștere ușoară a presiunii (unda pozitivă *v* pe auriculogramă), ce se reflectă într-o nouă creștere de volum a venelor mari, prin ușoară stază venoasă (unda pozitivă *v* pe auriculogramă). În această perioadă, în interiorul ventriculelor rămâne o cantitate de sânge neevacuat în timpul sistolei (volumul restant), care poate reprezenta 30–50% din volumul total (telediastolic), adică 50–70 ml sânge la un adult sănătos;

c) relaxarea izotonică: în timp ce presiunea intraventriculară scade, presiunea atrială crește. În momentul în care se atinge vârful undei *v* atriale, cele două presiuni se intersectează, presiunea intraventriculară coborând sub nivelul celei atriale. Ca urmare, valvulele atrio-ventriculare se deschid și începe curgerea sângelui din atrii în ventricule. Umplerea ventriculară evoluează în două etape succesive:

– *umplerea ventriculară rapidă* durează 0,11 s. Sângele acumulat în atrii curge rapid în ventriculele relaxate. Ca urmare, presiunea intraatrială scade abrupt, iar aspirația sângelui din vene determină o nouă scădere a volumului venos (unda negativă *v* pe auriculogramă și flebogramă). Presiunea intraventriculară crește pe măsura umplerii cu sânge;

– *umplerea ventriculară lentă* durează aproximativ 0,19–0,20 s și începe din momentul în care presiunile din atrii și ventricule s-au egalizat, durând până la începutul unei noi sistole atriale. Influxul de sânge în cavitatea comună atrio-ventriculară este foarte lent, presiunea și volumul rămânând practic constante (*diastazis*).

6.3.2. FENOMENELE ACUSTICE ÎN CURSUL REVOLUȚIEI CARDIACE

În cursul activității mecanice a inimii sunt generate zgomote, a căror succesiune în timp constituie așa-zisa revoluție cardiacă stetacustică (clinică). Într-o descriere sumară, este vorba despre succesiunea a două zgomote principale, ușor de recunoscut: zgomotul I (sistolic) și zgomotul II (diastolic). Zgomotul I (0,1 s) este urmat de o scurtă perioadă de liniște („mica tăcere" – 0,2 s), după care se produce zgomotul II (0,05 s), urmat de un nou interval („marea tăcere" – 0,4 s), până la zgomotul I consecutiv.

Zgomotele cardiace pot fi urmărite fie prin metoda *auscultației directe*, cu pavilionul urechii aplicat pe toracele subiectului, fie prin *metoda fonendoscopică* (auscultație cu ajutorul stetoscoapelor care, în general, elimină sunetele de joasă frecvență), în anumite focare de auscultație (fig. 6.24).

Cea mai precisă și nu foarte laborioasă metodă este însă metoda fonocardiografică. Cu ajutorul unor microfoane plasate pe suprafața toracelui, se preiau undele sonore și se transformă în oscilații electromagnetice, care după o amplificare-filtrare corespunzătoare pot fi vizualizate și înregistrate pe fonocardiogramă.

Zgomotele cardiace se caracterizează prin durată, înălțime (frecvență), intensitate (amplitudine) și timbru (numărul armonicelor supraadăugate).

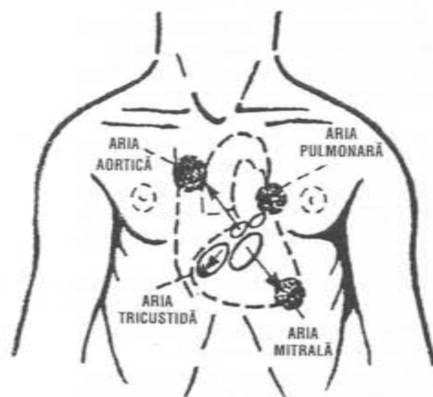


Fig. 6.24. Focare de auscultație ale zgomotelor cardiace.

Pe fonocardiogramă se disting patru zgomote cardiace, dintre care numai unele pot fi ascultate de examinator la nivelul toracelui (fig. 6.25)

Zgomotul I (sistolic) este un zgomot grav, prelung și puternic, cu o durată de 0,08–0,10 s. Fonocardiografic este format din 9–13 oscilații, cu o frecvență variabilă de 30–100 Hz. La geneza acestor vibrații participă sângele, miocardul și valvulele cardiace ce alcătuiesc așa-zisul sistem vibrator cardiohemic. Vibrațiile sonore apar fie ca urmare a accelerării bruște a sângelui, fie ca urmare a frânării (decelerării) bruște a sângelui ce întâlnește un obstacol (perete, valvulă). În ambele cazuri se formează curenți turbionari (turbulență) ce produc vibrații, la care se adaugă vibrația obstacolului (perete muscular relaxat sau contractat, valvule închise). Oscilațiile zgomotului I formează trei grupuri care se succedă în timp și cu origini diferite:

– *grupul inițial* (A_1) are o frecvență și o intensitate foarte joase, precedă creșterea presiunii intraventriculare și se datorează accelerării sângelui ventricular spre atrii, la începutul sistolei ventriculare;

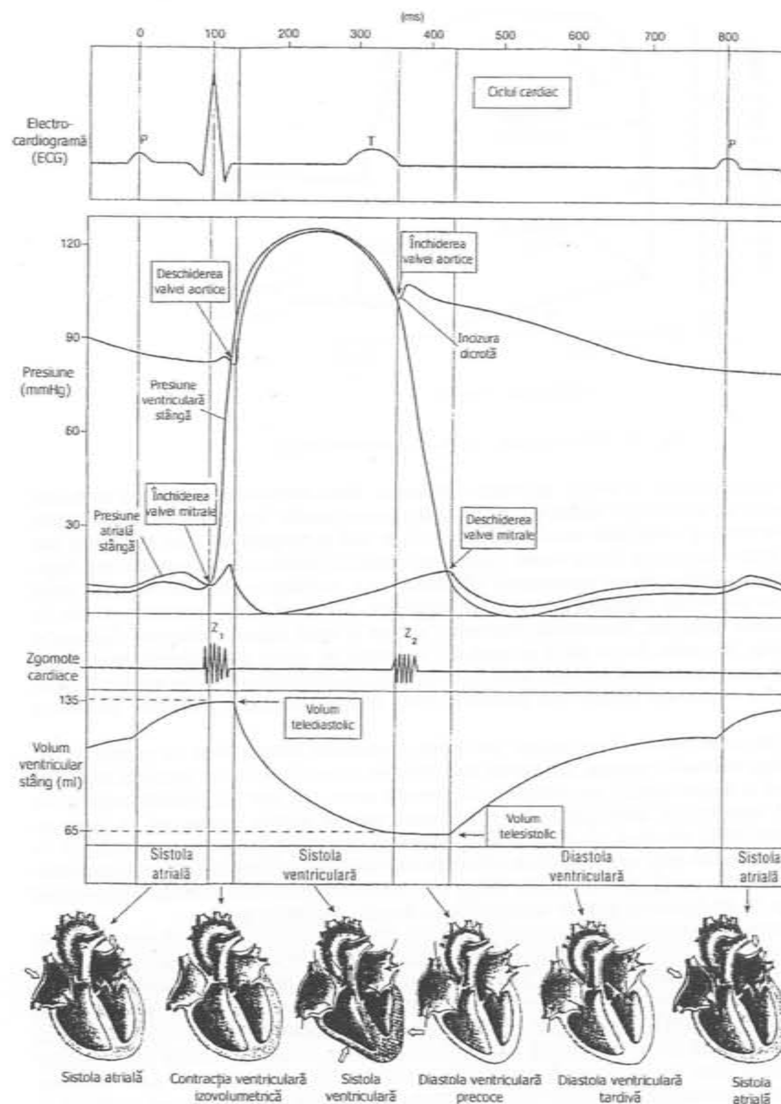


Fig. 6.25. Relațiile dintre manifestările ECG, fonocardiografice, volemice și presionale intracavitare din timpul ciclului cardiac (după Silverthorn, 2001).

– *grupul principal* este format din două componente, adesea reunite, şi anume *componenta valvulară* (A_2), generată de oprirea bruscă a sângelui accelerat spre atrii, în momentul închiderii valvulelor atrio-ventriculare, când presiunea intraventriculară începe să crească; a doua, *componenta sanguină* (A_3), ce se asociază cu deschiderea valvulelor sigmoide şi se datorează ejecţiei iniţiale a sângelui în aortă. Întâlnind rezistenţa coloanei de sânge existente în trunchiul arterial, acest jet iniţial este brusc decelerat. Se pare că în acest moment se produc câteva oscilaţii aorto-ventriculare antero- şi retrograde;

– *grupul terminal* (A_4) de oscilaţii este generat probabil de turbulenţa jetului de sânge propulsat continuu prin aortă şi, respectiv, pulmonară.

Focarul optim de auscultaţie pentru zgomotul I se află în spaţiul V intercostal stâng, la intersecţia cu linia medioclaviculară. La nivelul acestei arii de proiecţie a vârfului inimii, predomină elementul mitral (inima stângă). Tot pentru zgomotul I, dar de origine tricuspidă, focarul optim de auscultaţie se află în spaţiul V intercostal drept, pe marginea dreaptă a sternului. Intensitatea zgomotului depinde de viteza cu care creşte presiunea intraventriculară, în faza izometrică. Creşterea presiunii diastolice sistemice sau pulmonare măreşte intensitatea zgomotului (de exemplu, în tahicardie), în timp ce scăderea acestei presiuni determină reducerea intensităţii (de exemplu, în bradicardie). Volumul sângelui expulzat nu pare să influenţeze intensitatea vibraţiei.

Zgomotul II (diastolic) este un zgomot scurt, clar, lovit, care apare la începutul diastolei, imediat după vârful undei T pe ECG, în momentul în care pe înregistrarea presiunii aortice se înregistrează accidentul dicrot. Are o durată de 0,025–0,050 s şi o frecvenţă de 50–200 Hz. Fonocardiografic este format din 4–5 oscilaţii, ce pot fi grupate astfel:

– un *grup iniţial*, format din câteva oscilaţii de joasă frecvenţă (inaudibile), determinate de decelerarea şi întoarcerea spre ventricul a fluxului sanguin chiar înaintea închiderii valvulelor sigmoide;

– un *grup principal*, generat de închiderea şi tensionarea bruscă a valvulelor sigmoide, care determină frânarea bruscă a coloanei de sânge dirijate spre ventricul. Aceste vibraţii se transmit prin inelele valvulare şi muşchiul ventricular.

Focarul optim de auscultaţie pentru zgomotul II se află în spaţiul II intercostal drept (aortă) şi stâng (pulmonară), chiar lângă marginea corespunzătoare a sternului. Zgomotul II aortic precedă de obicei cu puţin zgomotul II pulmonar. Acest decalaj este accentuat în inspirul profund, când întoarcerea venoasă crescută prelungeşte durata ejecţiei sângelui din ventriculul drept. În expir, situaţia se inversează. Creşterea efluxului venos din teritoriul pulmonar prelungeşte evacuarea ventriculului stâng. Intensitatea zgomotului II creşte odată cu creşterea presiunii arteriale sistemice sau pulmonare.

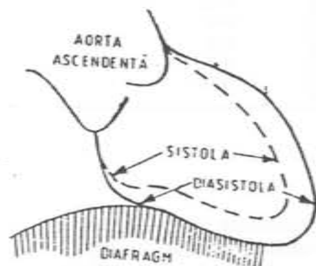


Fig. 6.26. Conturul ventriculului stâng în sistolă şi diastolă (după date cineangiocardiografice).

Zgomotul III (diastolic) poate fi ascultat uneori la adulţii tineri, ca un sunet slab, ce apare în regiunea apexului, la cca 0,08 s după zgomotul II. Poate fi accentuat prin manevre ce măresc întoarcerea venoasă în atrii (efort fizic, decubit dorsal). Are o durată de 0,03–0,04 s şi este format din 1–4 oscilaţii, cu frecvenţă joasă, 50–100 Hz. Apare în momentul deschiderii valvulelor atrio-ventriculare, când sângele ce trece rapid din atriile pline în ventriculele relaxate este brusc decelerat de contactul cu peretele ventricular.

Zgomotul IV (atrial) este inaudibil la normali, coincide cu sfârşitul undei P pe ECG şi unda *a* pe auriculogramă. Este format din 1–2 oscilaţii de foarte joasă frecvenţă (15–20 Hz) şi are o durată de 0,02–0,03 s. I s-au descris, prin fonocardiografie intracardiacă, două componente: prima componentă, care coincide

cu unda atrială *a*, îşi are originea în atriile ce se contractă; a doua componentă apare în ventricule şi se datorează fie fluxului sanguin, care accelerat în atrii este brusc decelerat în ventricule, fie inversării gradientului presional atrio-ventricular, la sfârşitul sistolei atriale (închiderea presistolică a valvulelor atrio-ventriculare).

Modificări ale zgomotelor cardiace. Alterările fiziologice, dar mai ales de natură patologică, ale activităţii cardiace pot determina fie modificarea zgomotelor cardiace normale, fie apariţia unor zgomote supraadăugate (murmure cardiace). În funcţie de caracterul lor stetacustic, murmurele cardiace se pot descrie ca sufluri sau uruituri. Câteva exemplificări pot ilustra aceste aspecte, subliniind importanţa lor în diagnosticul clinic al afecţiunilor cardiace.

Hipertensiunea arterială, sistemică sau pulmonară, determină creşterea intensităţii zgomotului I, în focarele respective de auscultaţie. Efortul fizic sau anemia gravă determină creşteri ale vitezei de ejecţie în artere, putând duce la murmure sau sufluri supraadăugate, ce sunt considerate a fi „funcţionale".

Leziunile valvulare (insuficienţa sau stenoza), reprezentând factori de turbulenţă a fluxului sanguin, generează modificări caracteristice. Stenoza mitrală, de exemplu, modificând curgerea sângelui din atrii în ventricule, determină apariţia unui murmur diastolic (uruitură) la vârful inimii. Insuficienţa mitrală, permiţând întoarcerea unui jet de sânge din ventricule în atrii, determină apariţia unui suflu sistolic caracteristic. Cele două manifestări stetacustice se combină, generând manifestările acustice caracteristice bolii mitrale, în care cele două defecte valvulare apar simultan.

6.3.3. FENOMENELE VOLUMETRICE ÎN CURSUL REVOLUŢIEI CARDIACE

Fenomenele mecanice din cursul revoluţiei cardiace determină modificări corelate ale formei şi volumului inimii în funcţie de presiunile intracavitare şi ejecţia sângelui (fig. 6.26). Variaţiile volumului cardiac şi ale diferitelor dimensiuni în cursul unui ciclu de activitate au fost determinate cu ajutorul cardiografiei extracardiace (utilizând traductoare mecano-electrice, fixate experimental intracavitar sau pe suprafaţă), al pletismografiei cardiace şi, în fine, prin metodele radiologice neinvazive ale cardioangiografiei cu substanţe de contrast sau ale echocardiografiei.

Cu aceste metode s-au putut determina dimensiunile şi volumul ventricular în cursul activităţii organului (tabelul 6.I).

TABELUL 6.I

Variaţiile volumului şi dimensiunilor ventriculare în diferite faze ale revoluţiei cardiace

Fazele revoluţiei cardiace	*Diastolă*		*Sistolă atrială*	*Sistolă ventriculară*		
	Umplere rapidă	*Diastazis*		*Izo-metrică*	*Evacuare rapidă*	*Evacuare lentă*
Volum ventricular	creştere rapidă	constant	creştere uşoară	constant	scădere rapidă	creştere lentă
Diametrul sau circumferinţa externă	creştere rapidă	constant	practic constant	creştere	scădere	scădere lentă
Lungimea externă	creştere rapidă	constant	practic constant	creşte uşor	scădere	scădere lentă
Diametrul intern	creştere rapidă	constant	practic constant	scade	scădere	scădere lentă
Lungimea internă	creştere rapidă	constant	practic constant	creşte uşor	scădere redusă	constantă

Aceste date, precum şi examenele radiologice au demonstrat faptul că forma inimii devine globuloasă în timpul sistolei izometrice, în timp ce grosimea transversală a muşchiului cardiac creşte rapid, atingând un maximum în timpul ejecţiei ventriculare (20–25%).

Dilataţia cardiacă. În condiţii fiziologice, orice modificare a ejecţiei cardiace poate determina creşteri moderate ale volumului cardiac, cu efectele inotrop-pozitive ce rezultă din legea Franck-Starling. În condiţii patologice, aceste creşteri ale volumului miocardic pot deveni importante şi permanente, având efecte negative asupra activităţii cardiace.

Dilataţiile cardiace acute (consecinţa unui efort circulator supraliminar etc.) se realizează prin alungirea sarcomerelor, alunecarea longitudinală a fibrelor cardiace unele faţă de altele şi reorganizarea stratificării acestor fibre. Creşterea lungimii sarcomerelor peste lungimea optimă de 2,2 μm determină scăderea forţei de contracţie, în timp ce mărimea suprafeţei interne a cavităţilor determină necesitatea aplicării unei forţe crescute, pentru menţinerea regimului presional normal.

Hipertrofia cardiacă. Suprasolicitarea mecanică de durată a inimii determină în timp o creştere a masei muşchiului cardiac. Dacă greutatea inimii la normali este de 250–350 g, la atleţi şi în munca fizică grea se pot atinge greutăţi de 500 g (hipertrofie cardiacă „funcţională"). În unele boli cronice se pot atinge greutăţi de până la 1 000 g. Hipertrofia cardiacă este rezultatul creşterii dimensiunilor fibrelor miocardice individuale şi a cantităţii de ţesut necontractil. Fibrele musculare cardiace din cordul cu hipertrofie prezintă creşteri de diametru şi lungime, precum şi un număr mai mare de sarcomere, miofibrile şi mitocondrii. Vascularizaţia rămâne normală (raportul fibre/capilare este de 1:1), crescând doar lungimea capilarelor. În hipertrofiile accentuate creşte şi rezistenţa coronară periferică.

Hipertrofia cardiacă apare ca urmare a creşterii travaliului cardiac, fie prin aflux sanguin crescut (insuficienţă valvulară, anemii, efort fizic), fie prin creşterea rezistenţei la evacuarea sângelui (stenoze valvulare, hipertensiune sistemică sau pulmonară) şi, în fine, în cursul dilataţiei cardiace. Creşterea consumului energetic cardiac şi activarea consecutivă a proceselor metabolice determină probabil activarea sintezei de proteine, ce duce la hipertrofie. Uneori, hipertrofia este însoţită şi de hiperplazie (creşterea numărului de fibre miocardice), după cum cordul şi-a pierdut complet sau nu capacitatea de diviziune miocitară.

Faţă de inima normală, miocardul hipertrofic nu este o simplă versiune „mai mare", ci prezintă importante modificări morfologice şi funcţionale. Creşterea masei musculare se poate realiza excentric, ca în cazul încărcărilor de volum, în care cavitatea se măreşte, dar grosimea pereţilor rămâne nemodificată, sau concentric, ca în cazul încărcărilor de presiune, când pereţii se îngroaşă, iar volumul telediastolic nu se modifică.

Hipertrofia cardiacă indusă de efortul fizic este considerată hipertrofie „fiziologică" şi se caracterizează prin creşterea capacităţii de a dezvolta forţă, spre deosebire de hipertrofiile patologice, în care aceasta este scăzută.

Deprimarea contractilităţii ar putea fi adaptaţională, pentru că scăderea vitezei de contracţie este favorabilă unei contracţii mai eficiente şi mai economice.

Sinteza proteică este accelerată şi modificată calitativ printr-o exprimare anormală a genelor care modifică raportul dintre mitocondrii, miofibrile, reticulul sarcoplasmatic şi proteinele sarcolemale. Oxigenarea deficitară se însoţeşte de modificări ale metabolismului glucidic şi lipidic şi alterarea cineticii fosforilării oxidative.

Pe măsură ce unele celule miocardice mor, ele sunt înlocuite de fibroblaşti, a căror creştere duce la apariţia fibrozei, care participă, şi ea, la instalarea hipertrofiei, dilataţiei şi a remodelării ventriculare.

6.4. CONSECINŢELE FUNCŢIONALE ALE ACTIVITĂŢII CARDIACE

Activitatea contractilă ritmică a muşchiului cardiac, reflectată în variaţiile presiunii intracavitare şi tensiunii pereţilor cardiaci, determină debitul sanguin cardiac, ce este propulsat prin prestarea lucrului mecanic cardiac.

6.4.1. PRESIUNILE INTRACAVITARE ÎN CURSUL REVOLUŢIEI CARDIACE

În dinamica revoluţiei cardiace, presiunile intracavitare şi în teritoriile vasculare corespunzătoare prezintă variaţii sistolo-diastolice bine determinate (tabelul 6.II).

Presiunea intraventriculară dezvoltată de miocard pe unitate de suprafaţă endocardică (P) se corelează cu tensiunea (forţa) dezvoltată circumferenţial pe unitate de suprafaţă transmiocardică (T). Această relaţie poate fi exprimată cantitativ utilizând legea Laplace, care se aplică oricărei membrane distensibile, de formă circular sau cilindrică:

$$\bar{T} = (\bar{P} \times \bar{r})/2\ \bar{h}\ (1) \quad \text{sau} \quad \bar{P} = (\bar{T} \times 2\ \bar{h})/\bar{r}\ (2)$$

în care $\bar{T}$ şi $\bar{P}$ sunt valorile medii ale tensiunii şi respectiv presiunii, $\bar{r}$ este raza medie a ventriculului în sistolă, iar $\bar{h}$ – grosimea peretelui ventricular. Din relaţia (2) rezultă că presiunea intraventriculară dezvoltată în sistolă va fi cu atât mai mare, cu cât tensiunea peretelui va fi mai mare.

La această tensiune, în afara factorului activ (contracţie), mai contribuie distensia pasivă, reprezentată de umplerea diastolică optimă, şi rezistenţa, reprezentată de presiunea arterială. Creşterea grosimii miocardului ($\bar{h}$) şi scăderea volumului cavităţii ($\bar{r}$) vor favoriza de asemenea dezvoltarea unor presiuni intraventriculare mari. Astfel se explică, de exemplu, de ce în dilataţia cardiacă pentru menţinerea presiunii normale de ejecţie este necesară dezvoltarea unei tensiuni crescute. În această situaţie, viteza de ejecţie a sângelui (viteza de scurtare) va fi redusă. În cursul hipertrofiei cardiace la sportivi, creşterea grosimii peretelui miocardic, în condiţiile în care presiunea sistolică, tensiunea pereţilor şi raza ventriculului rămân normale, determină, în conformitate cu legea Laplace, o reducere mai accentuată a diametrului ventricular ($\bar{r}$) în cursul sistolei. Astfel se explică creşterea debitului sistolic de repaus, caracteristică stării de antrenament. În schimb, în cazul hipertrofiei cardiace la hipertensivi, îngroşarea peretelui se însoţeşte de o tensiune parietală crescută, ca urmare a presiunii arteriale sistolice crescute. În aceste condiţii, diametrul cavităţii ventriculare scade foarte puţin în cursul sistolei, iar debitul sistolic nu se modifică, sau chiar se reduce.

TABELUL 6.II

Valorile presiunilor sistolo-diastolice intracardiace şi în unele teritorii vasculare (mmHg)

	Sistolă	*Diastolă*
Atriul drept	4–6	±2
Ventriculul drept	22–30	0–2
Artera pulmonară	22–30	7–12
Capilare pulmonare	8–12	4–8
Atriul stâng	6–8	0–2
Ventriculul stâng	120–140	0–2
Aortă	120–140	70–90

6.4.2. DEBITUL CARDIAC

Fiecare sistolă ventriculară propulsează în artera aortă şi, respectiv, în pulmonară câte 60–70 ml de sânge (debit sistolic sau volum bătaie). La un ritm sinusal normal, de cca 70 bătăi/minut, inima va expulza pe minut un volum de 5–6 litri de sânge, atât în marea, cât şi în mica circulaţie. Debitul cardiac (minut-volumul) va fi, prin urmare, produsul volum bătaie × frecvenţă cardiacă/minut şi va depinde direct de cei doi termeni ai relaţiei. Creşterile, în limite fiziologice, ale frecvenţei cardiace, vor determina creşteri de debit cardiac, iar scăderile vor acţiona în sens invers. La rândul său, debitul sistolic va fi condiţionat de umplerea diastolică a ventriculului şi de ejecţia sistolică a sângelui. Umplerea sistolică crescută determină

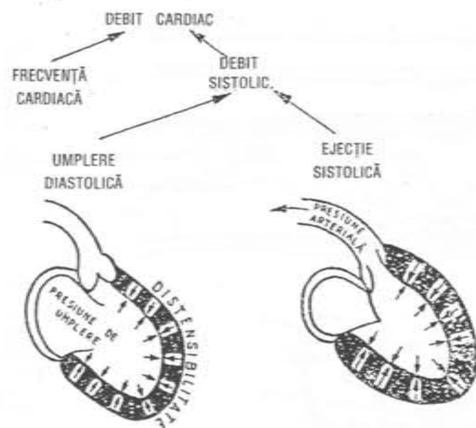


Fig. 6.27. Factorii determinanți ai volumului bătaie.

mărirea debitului sistolic și, prin aceasta, a debitului cardiac. Umplerea diastolică depinde pe de o parte de presiunea de umplere, determinată de întoarcerea venoasă și volumul sângelui restant din sistola precedentă (presarcină). Pe de altă parte, umplerea ventriculului este condiționată și de complianța (distensibilitatea) peretelui ventricular (fig. 6.27). Creșterea întoarcerii venoase (efort fizic) sau creșterea volumului sângelui restant (postsarcină) ce ridică umplerea diastolică măresc debitul cardiac. În schimb, scăderea umplerii diastolice prin reducerea complianței peretelui (scleroză miocardică, pericardită, expir) determină scăderi ale debitului cardiac. Ejecția sistolică, direct proporțională cu debitul cardiac, este influențată de postsarcină, contractilitatea miocardului și rezistența periferică (presiunea arterială) care i se opune.

Determinarea debitului cardiac. În condiții experimentale, determinările de debit cardiac se pot realiza cu ajutorul unor debitmetre de diferite tipuri.

Pentru determinarea debitului cardiac mediu în aortă, se utilizează: rotametre (cu flotor, deplasat de fluxul sanguin); turbinometre (microturbină care, antrenată de sânge, generează un semnal electric) sau termostromuhr (termocuplu care măsoară disiparea energiei termice de către fluxul sanguin).

Pentru determinarea variațiilor fazice de flux (sistolo-diastolice) se utilizează: debitmetrul de presiune diferențială (care măsoară căderea de presiune după trecerea printr-un orificiu calibrat); debitmetrul cu pendul (care măsoară mecano-electric deplasarea unui pendul, a unui fir de păr sau metalic, sub acțiunea fluxului sanguin); debitmetrul cu ultrasunete (bazat pe principiul sonarului); debitmetrul electromagnetic (care măsoară curentul indus de sângele care se deplasează într-un câmp magnetic). Aceste metode presupun întreruperea integrității vaselor sau, cel puțin, plasarea intraoperatorie a sistemului, în imediat contact cu vasul de sânge. Doar debitmetrul electromagnetic a putut fi folosit la om cu titlu de excepție.

Necesitatea determinării în condiții clinice a debitului cardiac la om a determinat utilizarea unei game largi de tehnici:

a) Metoda directă de dozare a gazelor respiratorii se bazează pe principiul Fick (1882), care permite aprecierea volumului mediu de sânge ce traversează un organ sau o regiune, în care o substanță transportată este cedată sau captată. Debitul sanguin (D.S.) va fi egal cu debitul pierderii sau captării de substanță (Qs ml/min), raportat la diferența arterio-venoasă a concentrației substanței (Dif. A–V).

$$\text{D.S. (ml/min)} = \frac{\text{Qs (ml/min)}}{\text{Dif. A–V (ml/100 ml sânge)}} \qquad (1)$$

În mod obișnuit, se determină debitul sanguin în teritoriul pulmonar, utilizând ca substanță indicatoare oxigenul captat din aerul inspirat. În acest caz relația de mai sus devine:

$$\text{D.C.} = \frac{QO_2}{\text{Dif. A–V } (O_2\%)} \qquad (2)$$

în care D.C. este debitul cardiac al inimii drepte, QO_2 este consumul de O_2 pe minut, determinat spirografic sau chimic în aerul expirat, recoltat în saci Douglas, iar Dif. A–V se referă la creșterea concentrației de O_2 (%) după traversarea teritoriului pulmonar. Concentrația oxigenului în afluentul pulmonar fiind practic egală cu cea a sângelui arterial, determinarea sa se realizează prin oximetria unei probe recoltate din artera radială. În schimb, concentrația O_2% în artera pulmonară nu poate fi aflată decât prin dozarea în sângele venos amestecat, recoltat prin cateterism cardiac din ventriculul drept sau chiar din artera pulmonară. Cele două recoltări trebuie realizate simultan, pacientul aflându-se în condiții de echilibru (*steady-state*) metabolic și respirator. În condițiile menționate, la un adult sănătos, în repaus, consumul de O_2 va fi de 250 ml/min, concentrația de O_2 în sângele arterial va fi de 19%, iar în sângele venos amestecat – de 14%, diferența A–V atingând valori de 5%. Înlocuind în relația de mai sus, rezultă că (fig. 6.28).

$$\text{D.C.} = 250 \text{ ml/min}/5 \text{ ml} \times 100 = 5\,000 \text{ ml/min}$$

Utilizarea CO_2 ca indicator pentru această determinare, deși posibilă, nu este indicată, având în vedere faptul că modificări mici de ventilație determină variații mari ale dinamicii acestui gaz, starea de echilibru fiind foarte greu de atins.

Aplicarea cu maximum de acuratețe a metodei directe, bazată pe principiul Fick, permite scăderea limitelor de eroare sub 10%.

b) Metoda Fick indirectă de dozare a gazelor respiratorii s-a utilizat în încercarea de a evita dificultatea cateterismului cardiac. Una dintre variante este cea bazată pe dozarea CO_2 în aerul alveolar. Se

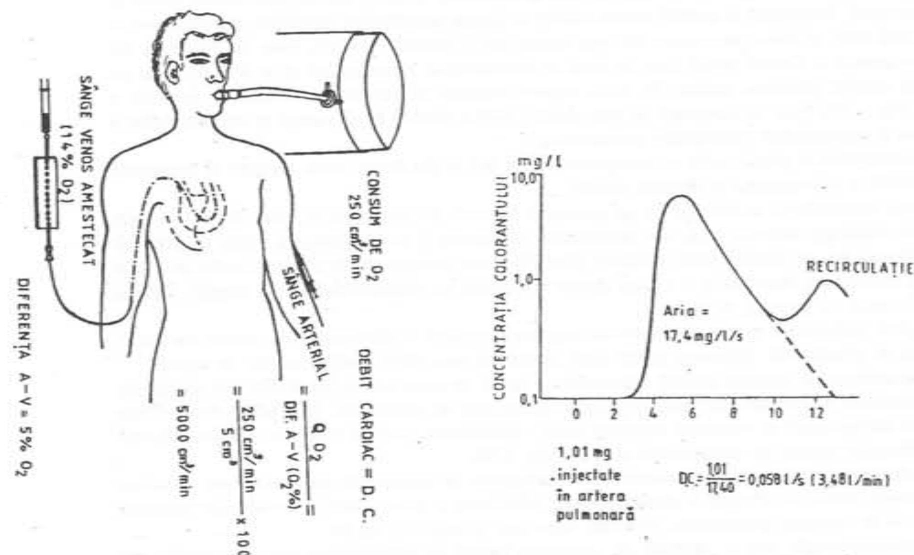


Fig. 6.28. Determinarea debitului cardiac cu ajutorul metodei Fick directe.

Fig. 6.29. Curba înregistrată prin metoda diluției unui indicator și calculul debitului cardiac în acest caz specific.

determină eliminarea CO_2 în aerul expirat, iar concentrația gazului în sângele arterial se află determinând presiunea parțială a CO_2 din aerul alveolar, care se presupune a fi în echilibru cu sângele arterial. Concentrația gazului în sângele venos amestecat se obține făcând pacientul să respire într-un circuit închis, de volum redus. În aceste condiții, după un interval de timp, presiunea parțială a CO_2 din sângele venos amestecat se va echilibra cu cea din aerul alveolar, care poate fi măsurată. Dificultatea metodei constă în stabilirea exactă a momentului când s-a atins starea de echilibru, care nu trebuie depășită. Tehnica poate da erori mari în stabilirea debitului cardiac.

c) Metoda Fick indirectă, cu gaze străine organismului: pacientul inhalează timp de 25 s un amestec de aer atmosferic cu un gaz inert, netoxic și foarte solubil. După intervalul menționat se măsoară cantitatea de gaz captată de plămân din circuit și concentrația sa alveolară. Se presupune că această concentrație este aceeași cu cea din sângele arterial și că recirculația sângelui nu a determinat concentrații semnificative de gaz în sângele venos. În acest mod se obțin toți parametrii necesari calculării debitului cardiac, utilizând principiul Fick. S-au utilizat oxidul nitros (N_2O), iodura de etil și mai ales acetilena. Cum timpul de circulație (10–18 s) este mult mai redus decât cel necesar echilibrării alveolo-capilare (23–30 s), rezultatele obținute cu această tehnică au în general erori mari, fiind de obicei mai mici decât cele reale.

d) Metoda diluției indicatorilor se bazează pe principiul Stewart (vezi determinarea volemiei). Conform acestui principiu se poate determina debitul sanguin într-un teritoriu (după injectarea unei cantități cunoscute de substanță indicatoare la intrarea în teritoriu, se urmărește la cealaltă extremitate curba concentrației în funcție de timp).

$$\text{D.C. (l/min)} = \frac{\text{Q (cant. de substanță injectată în mg)} \times 60}{\text{q (conc. medie a substanței – mg/l)} \times \text{t(s)}}$$

Indicatorii utilizați sunt coloranți (albastru Evans, cardiogreen, roșu de Congo) sau substanțe marcate cu izotopi (^{131}I, ^{51}Cr etc). Utilizarea este permisă de îndeplinirea următoarelor condiții: difuzibilitate redusă în afara patului vascular, inocuitate, simplitatea dozării.

Substanța se injectează rapid într-o venă cât mai apropiată de inimă (eventual prin cateter plasat în vena cavă inferioară). Recoltarea la nivelul arterei radiale se începe simultan cu injectarea, realizându-se în fracțiuni cât mai mici și într-o succesiune cât mai rapidă (la o secundă interval, timp de 30–40 s). Se determină concentrația în fiecare probă. Este de dorit ca determinarea concentrației să se facă continuu pe fluxul sanguin derivat printr-un cateter. Pe baza datelor obținute se construiește curba de evoluție a concentrației (fig. 6.29), până în momentul în care, după 15–20 s (timpul de circulație în repaus), apare o a doua creștere a concentrației (recirculația indicatorului).

Ramul descendent al primei curbe se extrapolează până la 0 și din datele astfel obținute se calculează concentrația medie a indicatorului în sângele efluent.

e) Metoda termodiluției se bazează tot pe principiul Stewart. Se injectează în atriul drept un volum cunoscut de ser fiziologic rece sau cald, la o temperatură cunoscută, și se înregistrează curba temperaturii amestecului sânge – ser, cu ajutorul unui termistor plasat în artera pulmonară. Se obține o curbă de diluție completă, fără recirculație, deoarece la o a doua trecere a sângelui s-a realizat echilibrarea termică. Debitul cardiac se calculează ca în cazul de mai sus.

f) Metodele radiologice permit determinarea angiocardiografică a diferențelor de contur cardiac în telesistolă, față de telediastolă. Diferențe de 50–60% corespund unui debit cardiac normal de repaus.

g) Echocardiografia: această metodă neinvazivă și lipsită de orice risc și disconfort are numeroase aplicații în explorarea funcțională cardiacă. Proiectând un fascicul de ultrasunete, în condiții standardizate de incidență, se înregistrează cu traductori adecvați ecoul – intensitatea, poziția, mișcarea undelor reflectate la interfața diferitelor regiuni de omogenitate diferită (fig. 6.30).

Se pot determina astfel: volumele ventriculare telediastolic și telesistolic, volumul bătaie și debitul cardiac, velocitatea medie de scurtare a circumferinței, velocitatea și masa peretelui ventricular posterior, apariția de lichid în cavitatea pericardică, structura valvulelor și mișcarea lor etc.

h) Balistocardiografia este o metodă de explorare bazată pe înregistrarea mișcării corpului sub acțiunea forțelor de recul generate de contracția cardiacă, ejecția sângelui în artere, propagarea undei

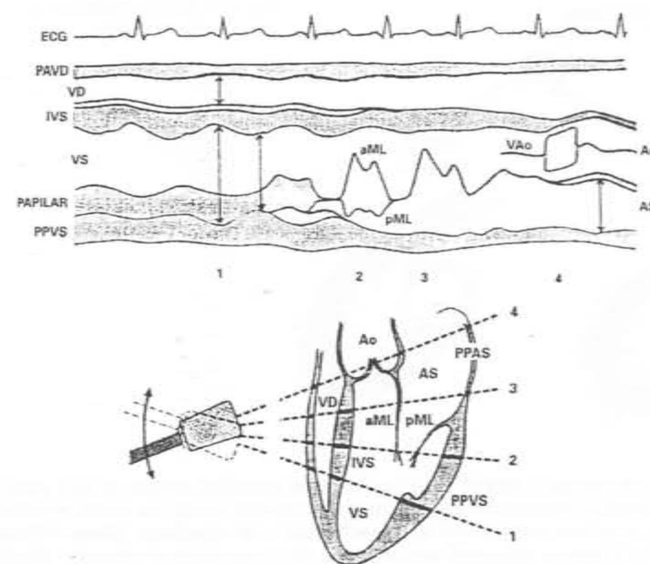


Fig. 6.30. Echocardiografia. PAVD, perete anterior ventricul drept. VD, ventricul drept. IVS, interiorul ventriculului stâng. VS, ventricul stâng. PPAS, perete posterior atriu stâng. PPVS, perete posterior ventricul stâng. Ao, aortă. AS, atriu stâng. Vao, volum aortic. aML, mișcarea cuspidului mitral anterior. pML, mișcarea cuspidului mitral posterior.

pulsatile. Se înregistrează mișcările în lungul axului longitudinal, la un pacient plasat pe o masă suspendată elastic pe traductori mecano-electrici (cristale piezoelectrice). Cu o amplificare corespunzătoare se înregistrează o serie de unde pozitive (în sens cranial) și negative (în sens caudal), notate cu H, I, J, K, L, M, N. Unda H (pozitivă) reflectă proiecția vârfului în sistola izometrică; unda I (negativă) este expresia ejecției izotonice în arterele mari; unda J (pozitivă) reprezintă rezultanta impactului coloanei de sânge care este decelerată în inimă, aorta ascendentă, artera pulmonară și accelerată în aorta descendentă; unda K (negativă) reflectă impactul sângelui ejectat cu rezistența periferică.

Deși metoda are limitări evidente, a fost posibilă corelarea empirică a diferitelor disfuncții cardiace cu aspecte caracteristice ale înregistrării. Metoda permite printre altele și evaluarea valorilor relative ale debitului cardiac și forței ventriculare.

i) *Metoda determinării debitului sistolic prin analiza curbei de presiune în aortă:* asemănând aorta cu un cilindru elastic, se poate considera că între volumul de sânge ejectat și presiunea maximă sistolică există o relație de directă proporționalitate. Această relație, care depinde de o serie de caracteristici individuale (capacitatea segmentului vascular, distensibilitatea, rezistența periferică etc.), permite aprecierea volumului bătaie prin înregistrarea oscilației presionale cu catetere plasate în aortă. În medie, se consideră că la o creștere a presiunii de 1 mmHg sânge/m² corespunde un debit sistolic de aproximativ 1 ml sânge/m² suprafață corporală.

Valorile debitului cardiac (exprimare, variații). Cum debitul cardiac variază de la un individ la altul în funcție de caracteristicile somatice, condițiile determinării și starea fiziologică, exprimarea în valori absolute nu este suficientă. Se utilizează curent, ca mod de exprimare, indicele cardiac = debit cardiac/m²

suprafață corporală, a cărui valoare normală este de aproximativ 3,2 l/m². Debitul cardiac se corelează foarte bine cu greutatea subiectului (W) în cadrul unei relații matematice de tipul D.C. = $W^{0,73}$. Valorile normale variază între 62 și 65 ml/kg corp. În condiții de repaus, debitul cardiac se corelează strâns și cu volumul sanguin (V.S.) al subiectului. Raportul D.C./V.S., denumit și frecvență de circulație a volumului sanguin, are la normali, în repaus, o valoare de 1/minut. De exemplu, dacă în cazul unui debit cardiac aparent mersul determinărilor indică creșterea volumului sanguin (retenție hidrică), atunci frecvența de circulație este scăzută și cordul se poate considera ca fiind insuficient.

Dacă la femei normale debitul cardiac exprimat pe m² suprafață (indicele cardiac) nu diferă față de bărbați, în timpul sarcinii (din luna a 3-a) valorile debitului cardiac cresc, ajungând cu 30–40% mai mari în lunile a 6-a —> a 7-a. În luna a 9-a valorile scad spre normal, dar aceste scăderi nu se observă decât în decubit dorsal, probabil datorită comprimării venei cave de către uterul gravid. Creșterea debitului cardiac în sarcină este proporțională cu cea a volemiei și mai mare decât cea a consumului de oxigen (care crește doar cu 10%). Aceste creșteri ale ejecției cardiace se însoțesc de creșteri ale unor debite locale (placentar, renal, cutanat).

Debitul cardiac scade treptat, cu 0,25 l/m² pe deceniu, începând de la vârsta adolescenței (când valoarea sa este de 4,4±0,4 l/m²). La adulți atinge valoarea de 3,5±0,3 l/m², iar la 80 de ani 2,4±0,2 l/m².

Determinarea debitului cardiac în poziție ortostatică sau șezând dă valori mai reduse decât în clinostatism (cu 15–30%).

Efortul fizic determină creșteri ale debitului cardiac proporționale cu cele ale consumului de oxigen. Debitul cardiac crește cu 5–6 litri de sânge pentru fiecare litru de oxigen consumat suplimentar, putând atinge valori maxime de cca 30 l/minut în eforturi deosebit de intense. În decubit dorsal, efortul fizic determină creșterea debitului cardiac exclusiv prin creșterea frecvenței, debitul sistolic rămânând practic nemodificat. În poziția șezând și în ortostatism, volumul sistolic este mai redus în repaus, iar efortul fizic determină creșterea sa puternică, urmată de o stabilizare la niveluri maxime, apropiate de cele din cazul decubitului dorsal. Creșterea temperaturii centrale mărește debitul cardiac în funcție de tipul de solicitare termică. În mediu cald (temperatură ambiantă peste 40°C) și umed (umiditate relativă peste 80%) s-au observat creșteri ale debitului cardiac de repaus la 20 l/min. Creșteri de 30–40% ale debitului cardiac apar și în cazul digestiei.

Stările de anxietate, cum sunt cele observate în expunerea subiecților la condițiile de laborator și spital, determină de asemenea creșteri ale debitului cardiac (însoțit de hiperventilație și alcaloză).

Debitul cardiac crește în stări patologice, cum ar fi hipertiroidia (creșteri ale consumului de oxigen) sau febră (hipertermie). În somn se produc scăderi cu 10–20% ale debitului sistolic. Astfel de scăderi se vor produce și în situații patologice (de exemplu: insuficiența cardiacă).

6.4.3. LUCRUL MECANIC AL INIMII

Prin activitatea sa contractilă, inima prestează un lucru mecanic – parametru important în aprecierea capacității funcționale a organului. Se consideră că inima prestează două tipuri de lucru mecanic: extern și intern.

Lucrul mecanic cardiac extern (efectiv, total) reprezintă lucrul mecanic prestat de inimă pentru a propulsa volumul sistolic sanguin împotriva presiunii din artere.

Lucrul mecanic = debitul sistolic × presiunea medie de ejecție.

În cazul ventriculului stâng, pentru un debit sistolic de 70 ml și o presiune aortică medie de 100 mmHg $\left(\frac{120+80}{2}\right)$, lucrul mecanic sistolic va fi:

L stg. = 70 ml × 100 mmHg = 70 ml (100 × 3,6) mmH_2O = 95,2 gm/sistolă.

În cazul ventriculului drept, unde presiunea medie de ejecție este mai redusă, lucrul mecanic nu va depăși 20–25 gm/sistolă. În aceste condiții, lucrul mecanic sistolic cardiac pentru ambele ventricule va fi de cca 125 gm. La acest lucru mecanic ventricular trebuie să se adauge componenta cinetică (5% – cantitatea de lucru necesară accelerării sângelui în arteră), lucrul mecanic al atriilor (5–8 gm) și lucrul mecanic efectuat pentru deplasări ale sângelui în alte direcții decât cea ortogradă (această valoare poate deveni importantă în situația unor insuficiențe valvulare, când sângele regurgitează în direcție inversă celei normale). Puterea dezvoltată de ventricul (lucrul mecanic/timp) va fi egală, pe minut, cu produsul: lucru mecanic sistolic × frecvență cardiacă. În 24 de ore inima va presta 12 000 kgm, în repaus, și 20 000 kgm, în efort.

Lucrul mecanic cardiac intern reprezintă acea cantitate de lucru mecanic necesar depășirii inerției elementelor elastice în serie cu elementele contractile și dezvoltării tensiunii în acestea din urmă. Nu a fost cuantificat până în prezent.

Randamentul cardiac. Din cantitatea totală de energie consumată în cursul activității cardiace, doar o parte se exteriorizează sub formă de energie calorică. Exprimând consumul energetic al miocardului sub forma consumului de oxigen (QO_2), rezultă că:

Randamentul cardiac (%) = lucrul mecanic/QO_2.

În condiții normale, randamentul cardiac variază între 10–20%. Creșterea lucrului mecanic prin creșterea volumului sistolic (efort fizic ritmic la sportivi) se însoțește de un randament crescut (30–40%). În schimb, creșterea lucrului mecanic pe seama creșterii presiunii medii de ejecție (hipertensiune arterială) duce la scăderi marcate ale randamentului.

6.5. FENOMENELE ELECTRICE ALE ACTIVITĂȚII CARDIACE. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

Fenomenele electrice din cursul activității cardiace precedă în general cu 0,02 s fenomenele mecanice pe care le declanșează. Înregistrarea și urmărirea acestor fenomene aduc informații vitale cu privire la geneza, propagarea și desfășurarea activității cardiace.

Electrocardiograma reprezintă înregistrarea (de obicei la suprafața corpului) a variațiilor de potențial ale vectorului rezultat din sumarea momentană, simultană și spațială a fenomenelor electrice de depolarizare și repolarizare a ansamblului de fibre miocardice în cursul unei revoluții cardiace.

În funcție de zona de plasare a electrozilor de culegere, metodele electrocardiografice pot fi directe sau indirecte. Metodele directe presupun contactul nemijlocit cu țesutul cardiac și sunt relativ puțin folosite în practica clinică. Din această categorie fac parte: electrocardiograma (electrograma) de suprafață, cu electrozi plasați direct pe suprafața inimii; electrocardiograma intracardiacă, în care electrozii sunt plasați intracavitar, prin cateterism; electrocardiografia intracelulară care, practicată cu microelectrozi, înregistrează potențialul de acțiune transmembranar. Metoda indirectă, utilizând electrozi distanțați de inimă (la suprafața corpului), se folosește curent în practica clinică și va constitui obiectul principal al discuțiilor ce urmează.

Electrocardiograma (ECG) se înregistrează în principiu cu ajutorul electrocardiografelor formate dintr-un sistem de preluare a semnalului electric (electrozi), un sistem de filtrare-amplificare a semnalului preluat și un sistem de redare-înregistrare, utilizând osciloscoape catodice și/sau înregistratoare potențiometrice pe hârtie.

Prima electrocardiogramă a fost obținută în 1887 de Waller, cu ajutorul unui electrometru capilar. Bazele electrocardiografiei moderne au fost puse încă în 1903 de Einthoven, prin introducerea în practică a galvanometrului cu coardă, utilizat curent până la înlocuirea sa cu oscilograful cu amplificatori, în 1930.

6.5.1. PRINCIPIUL ELECTROCARDIOGRAFIEI

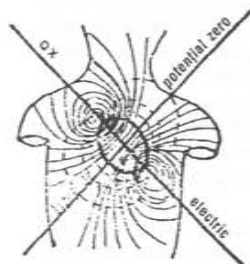


Fig. 6.31. Câmpul electric cardiac (după Jouve, 1954).

Electrocardiografia este posibilă datorită faptului că organismul se comportă ca un volum-conductor, în interiorul căruia se află o sursă de potențial variabil (mușchiul cardiac), ce generează un câmp electric variabil, care poate fi înregistrat cu electrozi plasați la suprafață (fig. 6.31).

Activitatea electrică a mușchiului cardiac își are originea în fenomenele electrice de depolarizare și repolarizare membranară ale fibrelor musculare cardiace. Se poate considera că, în orice moment al activității sale, miocardul este format din două categorii de fibre: (*a*) fibre depolarizate, a căror suprafață este electronegativă și (*b*) fibre neactivate, cu polaritate membranară de repaus, a căror suprafață este electropozitivă. Diferențele de potențial dintre cele două categorii de țesut se sumează complex, putând fi înregistrate pe suprafața inimii. Mai mult, ele se propagă electrotonic prin țesuturi și lichide, ajungând la periferia organismului, unde, deși atenuate, se pot înregistra, formând ECG. Modificările de polaritate din cursul potențialului de acțiune al fibrelor miocardice reprezintă prin urmare cauza undelor înregistrate pe ECG. Acest fapt este demonstrat și de corespondența, observată experimental, dintre evoluția potențialului de acțiune înregistrat cu microelectrozi intracelulari în fibrele ventriculare și evoluția ECG înregistrată simultan pe suprafața aceluiași ventricul (fig. 6.32). Se observă că depolarizarea rapidă (faza 0) corespunde complexului rapid QRS, iar platoul (faza 2) și repolarizarea (faza 3) corespund segmentului ST și undei T pe ECG. Trebuie subliniat, cu riscul repetării, faptul că, deși legate cauzal, cele două fenomene au mecanisme diferite. Potențialul de acțiune este un fenomen transmembranar celular, în timp ce ECG este sumarea diferențelor de potențial dintre suprafețele celulelor polarizate și ale celor depolarizate.

Dipolul electric cardiac. Într-un mediu conductor, în care s-a creat o diferență de potențial, există două puncte de sarcină electrică opusă cu diferența de potențial maximă, fiecare generând câte un câmp tridimensional de forțe electrice de sens opus (+ și –). Ansamblul astfel format se numește dipol electric.

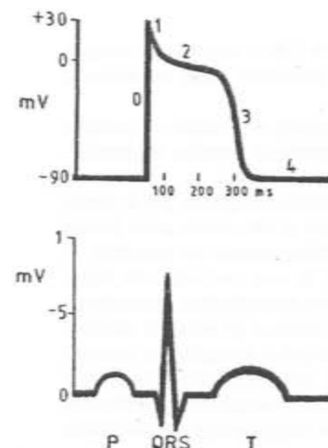


Fig. 6.32. Corespondența dintre traseul ECG (jos) și înregistrarea cu microelectrozi intracelulari a potențialului de acțiune într-o fibră miocardică ventriculară.

Și în cursul activității cardiace, propagarea undei de excitație din aproape în aproape face ca în fiecare moment să coexiste, în condiții de proximitate, fibre depolarizate (electronegative) și fibre polarizate (electropozitive), alcătuind tot atâția dipoli microscopici individuali. Sumarea acestor dipoli parțiali determină apariția unui dipol unic momentan, format din ansamblul fibrelor depolarizate în momentul respectiv, în opoziție cu ansamblul fibrelor polarizate în același moment. Se poate considera, prin urmare, că fiecare moment al activității cardiace este caracterizat printr-un dipol unic momentan, generator al unui câmp electric caracteristic.

Orice dipol în general, și cel cardiac în mod special, are o serie de caracteristici bine stabilite care, într-o succintă enumerare, sunt următoarele (fig. 6.33).

– *centrul electric*, reprezentat de cele două puncte de sarcină maximă și opusă ce creează câmpul electric;

– *axul dipolului*, reprezentat de linia ce unește cele două puncte ale centrului electric și pe direcția căreia se exercită diferența de potențial maximă;

– *liniile izo-(echi)potențiale* sunt liniile sau, mai exact, sferele concentrice ce unesc punctele care în fiecare câmp electric au potențiale egale; valoarea potențialului scade odată cu creșterea distanței față de centrul electric;

– *liniile de forță*, perpendiculare pe liniile izopotențiale, indică sensul exercitării forței electromotoare în câmpul electric;

– *linia (planul) de potențial zero*, perpendiculară pe axul dipolului la jumătatea distanței dintre cele două puncte, reprezintă ansamblul punctelor de potențial zero și separă cele două câmpuri electrice.

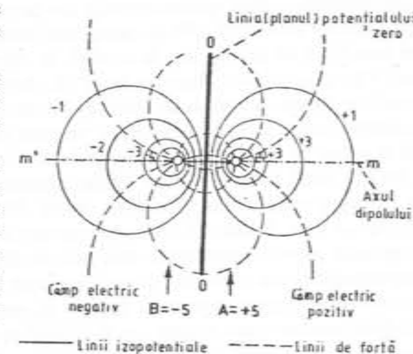


Fig. 6.33. Reprezentare schematică a unui dipol electric.

Reprezentarea dipolului electric. Vectori electrici. Dipolul unic momentan cardiac, rezultat prin sumarea diferențelor de potențial miocardice instantanee, se caracterizează prin *direcție* (direcția aplicării forței electromotoare maxime, generată de diferența maximă de potențial), *mărime* (valoarea diferenței de potențial maxime sumate) și *sens* (sensul de aplicare a diferenței de potențial maxime de la – spre +). Aceste caracteristici pot fi reprezentate printr-un vector momentan global (fig. 6.34).

În cursul activității cardiace, numărul, dispoziția și orientarea dipolilor variază continuu. Această variație poate fi reprezentată de un vector global cardiac, ce variază continuu ca sens, mărime și direcție. Înregistrarea variațiilor vectorului electric global cardiac formează ECG.

Înțelegerea acestui fapt are la bază experimente simple (Craib, 1927), care au demonstrat faptul că deplasarea undei de excitație de-a lungul unui fragment de miocard, scufundat în ser fiziologic, poate fi cel bine asemănată cu migrarea unui dipol în lungul fragmentului (fig. 6.35).

Chiar în modelele foarte simple de înregistrare a activității electrice a unui fragment de țesut scufundat într-un lichid fiziologic, aspectul înregistrării variază în funcție de plasarea electrozilor. Aceste diferențe sunt și mai evidente în cazul cordului *in situ*. Aspectul ECG variază în funcție de modul de culegere al potențialelor propagate (derivația ECG).

În electrocardiografie se utilizează două tipuri de derivații:

1. *derivațiile bipolare*, în care cei doi electrozi de culegere, unul pozitiv (explorator) și altul negativ (de referință), culeg diferențe de potențial dintre două puncte ale câmpului electric cardiac (în plan frontal);

2. *derivațiile unipolare*, în care electrodul pozitiv (explorator) măsoară diferența dintre potențialul punctului de culegere din câmpul electric cardiac și potențialul electrodului negativ (de referință), care este menținut la o valoare stabilă și cât mai apropiată de zero.

1. **Derivațiile standard bipolare ale membrelor** (fig. 6.36) au fost introduse în practica ECG de Einthoven (1908) sub denumirea de derivații I, II și III.

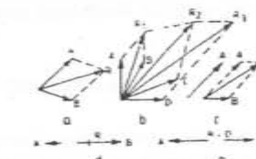
Derivația I, braț drept (–)->braț stâng (+), măsoară diferența dintre potențialul brațului stâng (VL) și cel al brațului drept (VR): D I = VL – VR.

Derivația II, braț drept (+)-> gamba stângă (–), măsoară diferența dintre potențialul gambei stângi (VF) și cel al brațului drept (VR): D II = VF – VR.

CARACTERISTICILE UNUI VECTOR



SUMAREA VECTORILOR MOMENTANI



SUMAREA VECTORILOR MOMENTANI ÎN CORD

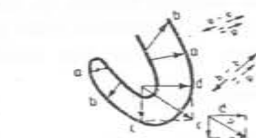


Fig. 6.34. Reprezentare vectorială.

Derivaţia III, braţ stâng (+)-> gamba stângă (–), măsoară diferenţa dintre potenţialul gambei stângi (VF) şi cel al braţului stâng (VL) : D III = VF – VL.

Polaritatea electrozilor a fost astfel stabilită de Einthoven încât, în cazul în care câmpul pozitiv al dipolului cardiac cuprinde umărul stâng, să producă o deflexiune pozitivă în derivaţia I, iar, dacă se orientează spre membrul inferior stâng, să producă o deflexiune pozitivă în derivaţiile II şi III. Cu alte cuvinte, derivaţiile standard sunt astfel orientate, încât depolarizarea ventriculară să producă la normali o deflexiune pozitivă în toate derivaţiile.

În circuitul închis reprezentat de cele trei derivaţii standard, se poate aplica legea a II-a a circuitelor (Kirchhoff), care în circuitul Einthoven devine I – II + III = 0 sau II = I + III. Deci, diferenţa de potenţial înregistrată în derivaţia a II-a este egală cu suma potenţialelor înregistrate simultan în celelalte derivaţii (regula Einthoven).

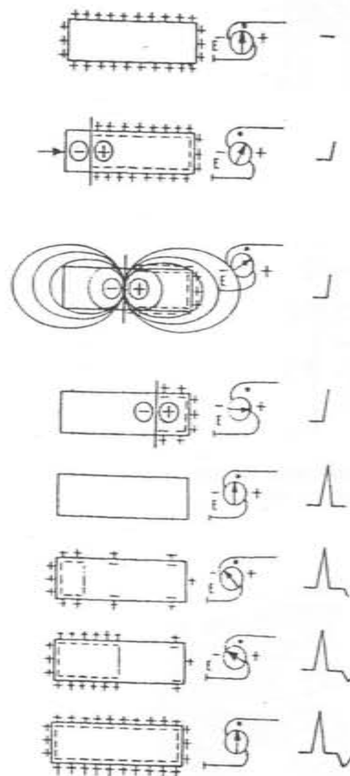


Fig. 6.35. Depolarizarea şi repolarizarea unui fragment de miocard inclus într-un volum conductor. Electrodul (E) este conectat la polul pozitiv al unui galvanometru. Deplasarea dipolului determină înregistrarea reprezentată.

Circuitul electric reprezentat de ansamblul inimă-organism, prin care se transmit fenomenele electrice cardiace la suprafaţa corpului, este extrem de complex. Această complexitate se datorează faptului că sarcinile generate se deplasează prin inimă într-un mod spaţial şi temporal intricat, conductibilitatea electrică a diverselor ţesuturi este neuniformă, iar distanţele dintre electrozi şi inimă sunt variabile. Einthoven (1913) a propus un circuit echivalent, simplificat, care să reprezinte această complexitate. Acest circuit, cunoscut sub denumirea de triunghiul Einthoven, a devenit baza teoriei derivaţiilor, fiind utilizat şi astăzi. Folosirea sa presupune câteva aproximări fizice şi geometrice, cum ar fi:

1. rădăcina membrelor: superior drept şi stâng şi inferior stâng, constituie vârfurile unui triunghi echilateral;
2. activitatea electrică a inimii în orice moment poate fi reprezentată printr-un vector cu baza în centrul triunghiului;
3. inima şi membrele se află în acelaşi plan frontal, care ar împărţi corpul în două jumătăţi egale;
4. conductibilitatea electrică a corpului este omogenă;
5. membrele comportându-se ca nişte conductori liniari, plasarea electrozilor la rădăcina lor, sau oriunde pe lungimea liniară, nu aduce diferenţe.

Uneori, în locul triunghiului Einthoven se foloseşte sistemul triaxial Bayley (1943), realizat prin translaţia laturilor triunghiului Einthoven în centrul acestuia. Sistemul triaxial este utilizat, de exemplu, pentru stabilirea axei electrice a inimii (vezi mai jos).

Proiecţia vectorului momentan cardiac în derivaţiile bipolare. ECG fiind înscrierea continuă a variaţiilor vectorului cardiac global în fiecare moment, pe oricare dintre cele trei derivaţii se înregistrează o diferenţă de potenţial ce corespunde ca amplitudine, direcţie şi sens proiecţiei vectorului momentan cardiac pe axa derivaţiei respective (latura corespunzătoare a triunghiului Einthoven). Baza vectorului se proiectează pe centrul laturii, iar vârful vectorului se va proiecta coborând o perpendiculară pe latura respectivă. Mărimea diferenţei de potenţial înregistrate (mV) va fi egală cu lungimea proiecţiei de la bază la vârf, iar sensul înregistrării (pozitivă sau negativă) va fi determinat

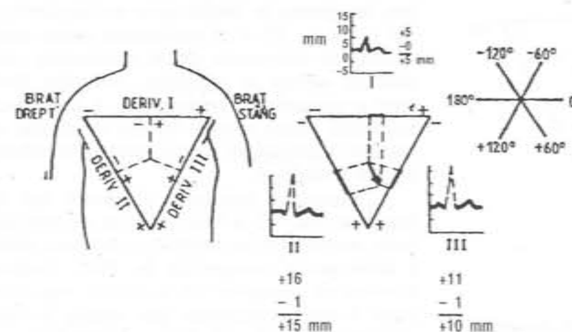
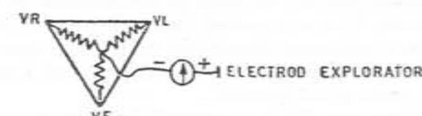


Fig. 6.36. Triunghiul Einthoven şi proiecţia vectorului cardiac principal pe axele derivaţiilor. Sunt reprezentate complexele ECG înregistrate în cele trei derivaţii. Sumarea undelor pozitive şi negative permite reconstituirea vectorului. Sistemul triaxial Bayley este reprezentat în dreapta.

de orientarea vârfului proiecţiei (spre electrodul pozitiv explorator sau spre electrodul de referinţă negativ). Aceeaşi diferenţă de potenţial, generatoare a unui vector momentan unic, va determina în cele trei derivaţii unde de aspect diferit, în funcţie de proiecţia pe axa derivaţiilor respective. Înregistrările acestor unde pot servi, printr-un procedeu invers, la aflarea mărimii, sensului şi direcţiei vectorului momentan care le-a generat.

2. **Derivaţiile unipolare ale membrelor** sunt derivaţiile în care electrodul explorator (+) este plasat la nivelul vârfurilor triunghiului Einthoven. Există trei derivaţii unipolare ale membrelor, în care se măsoară diferenţa dintre potenţialul membrelor: superior drept (VR), stâng (VL), inferior stâng (VF) şi potenţialul unui electrod de referinţă. Se pot utiliza două tipuri de electrozi de referinţă (indiferenţi). Primul tip, denumit şi borna centrală Wilson (1934), realizează un potenţial de referinţă de valoare 0 (fig. 6.37. *A, B, C*) prin unirea celor trei extremităţi cu ajutorul unor rezistenţe foarte mari (peste 100 Mohm). Conform legii

A. BORNA CENTRALĂ WILSON.



B. DERIVAŢIILE UNIPOLARE ALE MEMBRELOR (WILSON).



C. DERIVAŢIILE UNIPOLARE AUGMENTATE ALE MEMBRELOR (GOLDBERGER).



Fig. 6.37. Derivaţiile unipolare ale membrelor.

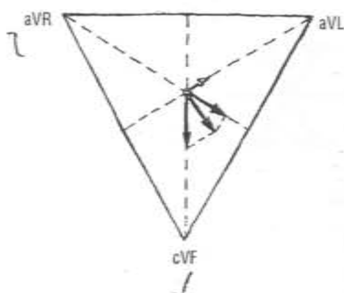


Fig. 6.38. Proiecţia unui vector momentan cardiac pe axele derivaţiilor unipolare ale membrelor.

a II-a a circuitelor (Kirchhoff), suma potenţialelor absolute, înregistrate la nivelul celor trei extremităţi, va fi: VR + VL + VF = 0, rezistenţele având rolul de a minimaliza diferenţele dintre rezistenţele celor trei electrozi aplicaţi pe tegument. Triunghiul Einthoven, fiind o reprezentare aproximativă a condiţiilor reale, potenţialul bornei centrale Wilson nu rămâne exact la valoarea 0, prezentând variaţii suficient de reduse pentru a putea fi neglijate.

Principalul dezavantaj al acestor trei derivaţii unipolare (VR, VL şi VF), având ca electrod indiferent borna centrală Wilson, rămâne amplitudinea relativ mică a deflexiunilor înregistrate. În 1947, Goldberger a observat că potenţialul de la nivelul unei extremităţi poate fi mărit (augmentat) prin simpla deconectare a membrului respectiv din borna centrală Wilson. Astfel, s-au introdus derivaţiile unipolare augmentate ale membrelor (aVR, aVL, aVF), în care traseele au aceeaşi configuraţie, dar amplitudini de 1,5 ori mai mari. Aceste derivaţii sunt introduse în toate electrocardiografele moderne. Relaţiile algebrice dintre derivaţiile unipolare simple şi augmentate ale membrelor simt prezentate mai jos:

VR + VL + VF = 0 (1)
VR = - (VL + VF) (2)
aVR = VR - 1/2 (VL + VF) (3)
2aVR = 2VR - (VL + VF) (4)
substituind din (2)
2aVR = 2VR + VR = 3VR (5)
aVR = 3/2 Vr (6)

Proiecţia vectorului momentan cardiac în derivaţiile unipolare ale membrelor. În cazul derivaţiilor unipolare ale membrelor, axele de proiecţie ale vectorului sunt reprezentate de bisectoarele unghiurilor corespunzătoare din triunghiul Einthoven. Baza vectorului se proiectează în centrul triunghiului (intersecţia bisectoarelor), iar vârful se proiectează coborând o perpendiculară pe axa derivaţiei respective (fig. 6.38). Amplitudinea potenţialului este dată de mărimea proiecţiei vectorului pe axul derivaţiei, iar sensul undei (+ sau –) este dat de orientarea vârfului proiecţiei. Unda este pozitivă dacă proiecţia se orientează cu vârful spre latura opusă derivaţiei în cauză şi invers. Amplitudinea potenţialului înregistrat de electrodul explorator (Vp = proiecţia vectorului pe axa derivaţiei) va fi egală cu produsul: E × cos θ, în care E este amplitudinea vectorului cardiac şi θ este unghiul dintre vector şi axa derivaţiei.

Relaţiile algebrice care leagă amplitudinea proiectărilor în derivaţiile unipolare cu cele din derivaţiile bipolare, aşa cum rezultă din geometria triunghiulară Einthoven, sunt prezentate mai jos:

I = (VL – VR) × 2 = (aVL – aVR) × 3
II = (VF – VR) × 2 = (aVF – aVR) × 3
III = (VF – VL) × 2 = (aVF – aVL) × 3

3. **Derivaţiile unipolare toracale** permit înregistrarea variaţiilor vectorilor cardiaci în plan orizontal şi la distanţe relativ reduse de inimă. Pentru standardizarea acestor derivaţii, poziţia electrozilor se exprimă într-un sistem de referinţă (grilă), format din linii verticale şi orizontale, pe suprafaţa toracelui.

Liniile verticale se notează cu cifre arabe şi sunt următoarele: 1 – sternală dreaptă; 2 – sternală stângă; 3 – parasternală stângă (la 1/2 distanţei între 2 şi 4); 4 – medioclaviculară stângă (vârf); 5 – axilară stângă anterioară; 6 – axilară stângă; 7 – axilară posterioară stângă; 8 – scapulară (marginea internă şi vârful omoplatului stâng); 9 – paravertebrală stângă. La aceste linii se mai adaugă *3r*, *4r*, *5r* şi *6r* pe hemitoracele drept, într-o poziţie simetrică cu cele corespunzătoare de pe hemitoracele stâng (fig. 6.39)

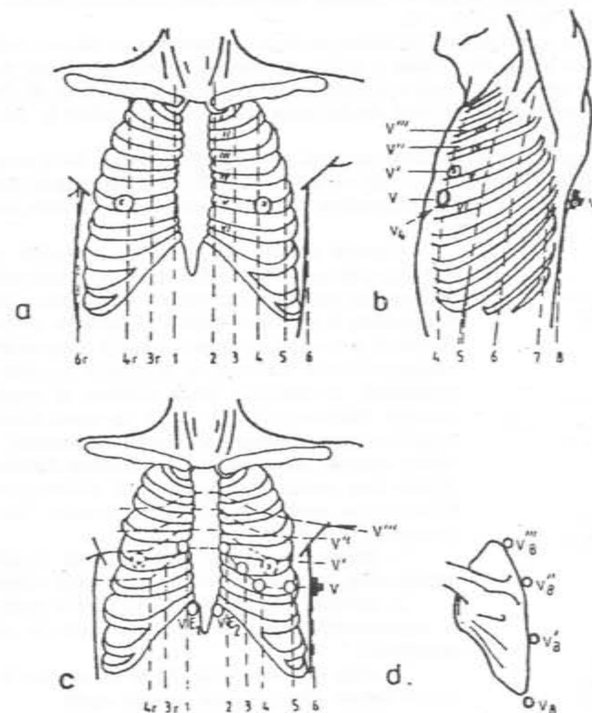


Fig. 6.39. Reprezentare schematică a sistemului de coordonate utilizat pentru obţinerea derivaţiilor toracice. Sistemul de linii verticale (a, b), orizontale (c), derivaţiile scapulare (d).

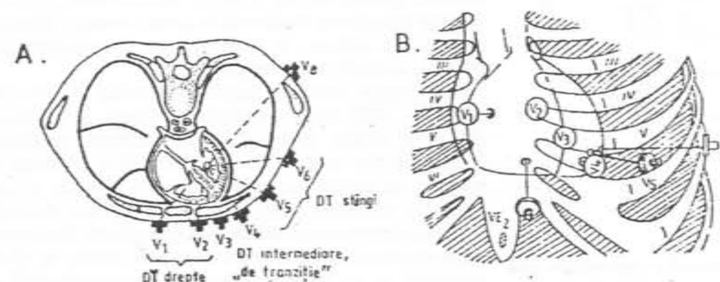


Fig. 6.40. Derivaţiile precordiale. Reprezentarea axelor de înregistrare (*A*) şi a proiecţiei electrozilor pe diferite segmente ale inimii (*B*). DT, derivaţii toracice.

Liniile orizontale: linia V începe în spaţiul IV intercostal pe liniile verticale *1* şi *2* şi se continuă în spaţiul V intercostal pe liniile verticale *4–9*. Liniile *v´, v´´, v´´´*, paralele cu *v*, sunt plasate cu 1, 2 şi, respectiv, 3 spaţii mai sus. Sunt uneori notate cu X, Y şi, respectiv, Z.

Puncte sternale: se adaugă sistemului de coordonate menţionat, se notează cu VE_2, VE_1, VE, fiind situate la stânga, la dreapta şi, respectiv, în centrul apendicelui xifoid.

În mod curent, în electrocardiograma clinică se utilizează derivaţiile V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 şi V_6 (derivaţii precordiale), situate la intersecţia liniilor corespunzătoare din sistemul de referinţă. Aceste derivaţii explorează activitatea electrică a inimii într-un plan orizontal (fig. 6.40)

Centrul electric al inimii (originea comună a vectorilor cardiaci) este situat în ventriculul stâng, aproape de septul interventricular. Axa de proiecţie a vectorilor, pentru fiecare derivaţie, va fi dreapta ce uneşte centrul electric al inimii cu derivaţia respectivă.

Proiecţia vectorilor momentani cardiaci în derivaţiile precordiale se realizează după aceleaşi reguli ca în cazul derivaţiilor unipolare ale membrelor. Unda înregistrată va fi pozitivă dacă proiecţia se dirijează cu vârful spre electrodul explorator. Datorită distanţei relativ reduse faţă de inimă, fiecare electrod va explora predominant porţiunea de miocard cea mai apropiată (V_1–V_2: partea mijlocie a peretelui anterior al ventriculului drept, faţa dreaptă a septului interventricular; V_3: marginea anterioară a septului interventricular; V_4: vârful inimii; V_5–V_6: peretele lateral al ventriculului stâng, lateral şi inferior; V_7–V_9: peretele lateral şi posterior al ventriculului stâng).

4. **Alte derivaţii ECG:** pentru explorarea aprofundată a unor zone miocardice mai puţin accesibile, se utilizează derivaţiile unipolare speciale, cum ar fi cele esofagiene, bronşice etc.

În cazul derivaţiilor esofagiene (E), electrodul unipolar este inserat într-un cateter şi introdus în esofag până în dreptul zonei cardiace explorate. Derivaţiile poartă denumirea distanţei existente între nivelul dinţilor şi vârful electrodului explorator.

Derivaţia E_{35}, de exemplu, prezintă electrodul de culegere de pe faţa posterioară a cordului la 35 cm de nivelul danturii.

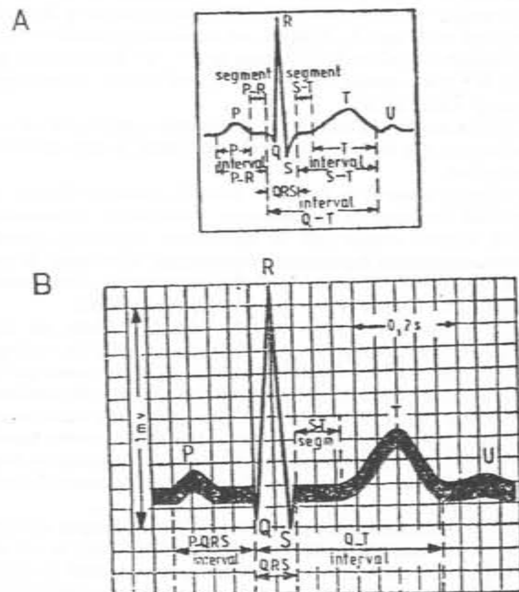


Fig. 6.41. ECG normală.

6.5.2. ELECTROGENEZA ŞI MORFOLOGIA UNDELOR ECG

În general, traseul ECG este format din unde, segmente şi intervale, a căror morfologie variază în funcţie de derivaţie (fig. 6.41)

Unde. Pe ECG apar 5 deflexiuni pozitive sau negative ce se succedă în cursul unei revoluţii cardiace. Unda P reprezintă sistola electrică atrială şi este urmată de o succesiune de patru unde (Q, R, S şi T) ce reprezintă sistola electrică ventriculară, cu fazele de depolarizare (complexul QRS) şi de repolarizare (unda T).

Segmente. Sunt porţiuni de traseu cuprinse între două unde succesive. Segmentul P–Q (P–R) reprezintă timpul de conducere atrio-ventriculară, segmentul S–T izoelectric corespunde fazei de ejecţie ventriculară, iar segmentul T–P corespunde diastolei electrice generale a inimii.

Intervale. Reprezintă durata (distanţa) dintre două puncte succesive ale traseului ECG. Intervalul conţine de obicei un segment şi 1–2 unde. Intervalul P–Q, cuprins între începutul undei P şi începutul complexului QRS, reprezintă timpul de conducere sino-ventricular; intervalul Q–T, cuprins între începutul complexului QRS şi sfârşitul undei T, reprezintă sistola ventriculară electrică; intervalul P–J, în care J este punctul de joncţiune al complexului QRS cu segmentul S–T, reprezintă depolarizarea din nodulul sinusal, până la momentul depolarizării totale ventriculare; intervalele P–P sau R–P reprezintă durata revoluţiei cardiace şi sunt utilizate pentru determinarea frecvenţei cardiace pe ECG.

Unda P reprezintă proiecţia în derivaţia respectivă a vectorului de depolarizare atrială, rezultat din sumarea a doi vectori parţiali: unul precoce (depolarizarea atriului drept) şi al doilea ceva mai tardiv (depolarizarea atriului stâng). Vectorul rezultat este paralel cu axul electric al inimii (orientat în jos, spre stânga şi uşor spre înainte) şi are amplitudinea redusă, muşchiul atrial fiind subţire.

Durata undei P este de 0,10–0,11 s (cu limita extremă inferioară de 0,08 s). Forma undei este rotunjită şi uneori poate prezenta o ancoşă, dacă asincronismul celor doi vectori parţiali este mai accentuat. Amplitudinea undei variază între 0,10 şi 0,30 mV.

Unda P este pozitivă în derivaţiile standard (D I, D II, D III), este pozitivă şi mică în aVL şi aVF, negativă în aVR, pozitivă în V_1—V_2 şi mai mare decât în V_3–V_4.

Segmentul P–Q este de obicei izoelectric în toate derivaţiile şi reprezintă momentul repolarizării atriale, care se manifestă uneori cu o deflexiune negativă Ta (mai ales atunci când segmentul este alungit). Durata segmentului este de aproximativ 0,10 s (timp de conducere atrio-ventriculară).

Intervalul P–Q este format în proporţie de 50–60% din unda P şi are o durată totală de 0,12–0,20 s (timp cumulat de conducere atrială şi A–V). Corespunde manifestărilor electrice auriculare (electro-auriculogramă).

Complexul QRS: fiind un ansamblu de unde negative şi pozitive generate de depolarizarea ventriculară, este denumit şi complexul de activare (depolarizare) ventriculară. Dacă prima undă a complexului este negativă, ea va fi denumită unda Q. Prima undă pozitivă se denumeşte R, iar prima undă negativă care îi urmează se va denumi S. Următoarele unde pozitive şi negative ale complexului vor fi denumite R´, r´´ etc. şi, respectiv, S', s''. Dacă undele au amplitudine mare, ele se denumesc cu litere mari (Q, R, S), iar dacă amplitudinea lor este redusă, cu litere mici (q, r, s). Utilizând aceste reguli de nomenclatură, complexul de activare poate fi uşor descris din punct de vedere morfologic. Trebuie însă de pe acum menţionat faptul că undele astfel denumite nu au o semnificaţie individuală directă. Reprezentând momente diferite în evoluţia vectorului cardiac momentan, aspectul acestor deflexiuni va depinde de proiecţia vectorului în axa derivaţiei considerate. De la o derivaţie la alta, proiecţia acestui vector poate fi pozitivă, negativă, amplă, redusă sau chiar nulă, generând unde cu denumirea diferită, dar cu aceeaşi semnificaţie.

Progresiunea undei de depolarizare prin ventricul determină un vector electric al cărui sens, direcţie şi amplitudine variază continuu, reprezentând sumarea instantanee şi spaţială a dipolilor locali. În evoluţia acestui vector se descriu cinci momente succesive, reprezentate fiecare printr-un vector instantaneu (fig. 6.42).

Vectorul 1 reprezintă depolarizarea asimetrică a septului interventricular, la începutul activării ventriculare, care cuprinde faţa stângă a septului, progresând spre dreapta. În plan frontal se proiectează oblic de la stânga spre dreapta şi de sus în jos, iar în plan orizontal de la stânga spre dreapta şi dinapoi înainte.

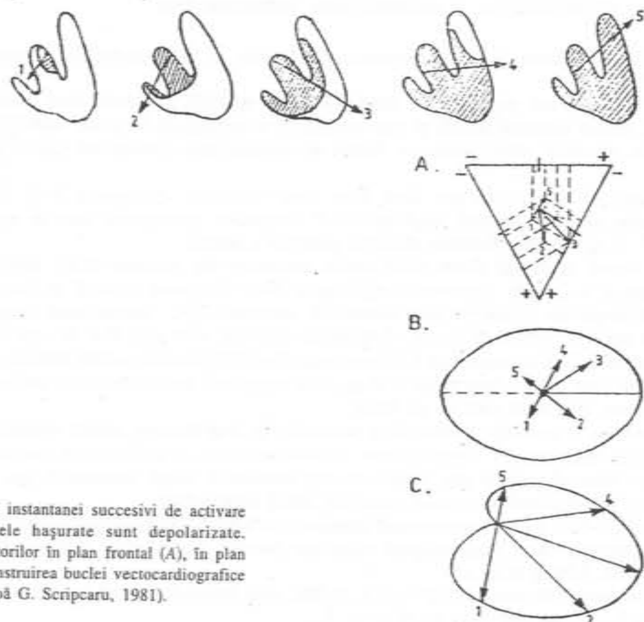


Fig. 6.42. Vectorii instantanei succesivi de activare ventriculară. Zonele haşurate sunt depolarizate. Reprezentarea vectorilor în plan frontal (*A*), în plan orizontal (*B*) şi construirea buclei vectocardiografice (*C*) (după G. Scripcaru, 1981).

Vectorul 2 reprezintă depolarizarea zonei endocardice a ventriculului drept. Vectorul se proiectează în plan frontal oblic de la stânga la dreapta şi de sus în jos, iar în plan orizontal uşor oblic spre stânga şi spre înainte.

Vectorul 3 corespunde momentului depolarizării feţei endocardice a ventriculului stâng şi a regiunii vârfului. Este orientat în plan frontal de la dreapta la stânga şi de sus în jos, iar în plan orizontal spre stânga şi înapoi.

Vectorul 4 este generat de depolarizarea peretelui ventricular stâng (transversal, dinspre endocard spre epicard). În plan frontal este dirijat aproape orizontal spre stânga, iar în plan orizontal spre stânga şi înapoi.

Vectorul 5 este expresia depolarizării ventriculare terminale ce cuprinde porţiunea postero-bazală a ventriculului stâng, porţiunea bazală a septului interventricular şi conul arterei pulmonare. Vectorul rezultant este orientat în sus şi uşor spre stânga în plan frontal, iar în plan orizontal spre înapoi şi uşor spre dreapta.

6.5.2.1. **Proiecţia vectorilor complexului de activare ventriculară în diferite derivaţii**

Derivaţiile bipolare standard. În derivaţia I, aspectul complexului este de obicei qRs, corespondenţa vectorială fiind următoarea: q = vectorul 1; R = vectorii 2, 3, 4; s = vectorul 5 = 0. În derivaţiile II şi III complexul este de obicei în forma Rs, în care R = vectorii 1–4, iar s = vectorul 5. Analizând aceste date (fig. 6.43), se poate afirma că în derivaţiile standard, în general, unda Q (când apare) este determinată de depolarizarea asimetrică a septului interventricular, unda R corespunde depolarizării ventriculare şi mai ales a vârfului, iar unda S reprezintă sfârşitul depolarizării ventriculare (mai ales a bazei).

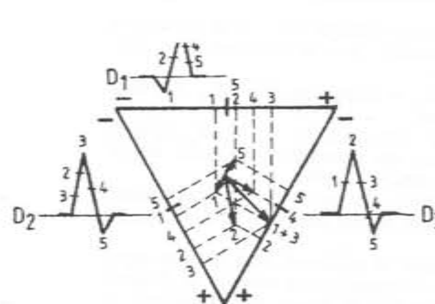


Fig. 6.43. Proiecţia vectorilor succesivi de depolarizare ventriculară pe derivaţiile bipolare ale membrelor (după G. Scripcaru, 1981).

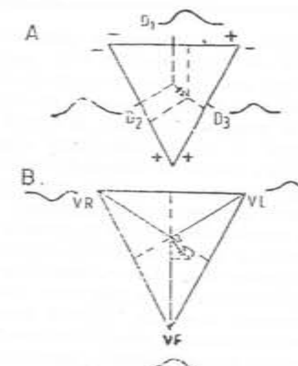


Fig. 6.44. Proiecţia vectorului de repolarizare ventriculară pe derivaţiile bipolare (A) şi unipolare ale membrelor.

Derivaţiile unipolare ale membrelor. În aVR aspectul morfologic general este cel al unei ECG inversate: undele P şi T sunt negative, iar complexul de activare are forma rSr', în care r corespunde vectorilor 1 şi 2, S corespunde vectorilor 3, 4, iar r' vectorului 5. În aVL complexul are forma qR (q = vectorii 1, 2; R = vectorii 3, 4, 5), iar în aVF – forma Rs (R = vectorii 1–4; s = vectorul 5).

Derivaţiile precordiale. Culeg proiecţiile vectorilor menţionaţi în planul orizontal şi în axa derivaţiei respective. Aspectul complexului variază de la V_1 spre V_6. Unda R, de amplitudine redusă (r) în V_1, creşte treptat spre V_6 (R), iar unda S, de amplitudine maximă în V_1 (S), scade spre V_6 (s). În derivaţiile precordiale drepte (V_1–V_3), raportul de amplitudine R/S poate atinge valoarea din V_8, iar în derivaţiile stângi (V_3–V_6) acelaşi raport se inversează, putând atinge valori de 8/1.

În general, ansamblul de unde QRS ce alcătuieşte complexul de activare ventriculară are o durată de 0,06–0,10 s (activare rapidă). Amplitudinea sa este de 1–1,5 mV în planul frontal al derivaţiilor I–III şi aV şi de până la 2 mV în derivaţiile precordiale.

Segmentul S–T, delimitat între sfârşitul undei S şi începutul undei T, coincide în timp cu platoul potenţialului de acţiune de pe înregistrările simultane cu microelectrozi intracelulari. În această perioadă, muşchiul ventricular, total depolarizat la sfârşitul complexului de depolarizare, realizează ejecţia sângelui şi începe să se repolarizeze lent. Datorită echilibrului depolarizare–repolarizare, diferenţele de potenţial se anulează, vectorul de moment este de valoare 0, segmentul S–T fiind izoelectric. Orice denivelare ce depăşeşte 0,1 mV (1 mm în condiţii uzuale de amplificare) este considerată patologică.

Unda T corespunde repolarizării ventriculare rapide. Cum în fibrele profunde ale miocardului ventricular (subendocardice) depolarizarea este prelungită faţă de cele superficiale (subepicardice), repolarizarea va începe în zona subepicardică (care s-a depolarizat ultima) şi va progresa spre endocard. Această particularitate a miocardului ventricular (repolarizare cu traiect inversat faţă de muşchiul atrial şi cel scheletic) face ca vectorul electric de repolarizare ventriculară să aibă acelaşi sens cu vectorul principal de depolarizare (vectorul 3) al complexului QRS (în jos, spre stânga şi înapoi). Întârzierea repolarizării în fibrele subendocardice se explică prin particularităţile membranare ale acestora (constantă de timp diferită a fluxurilor ionice), precum şi prin faptul că sunt expuse la stimuli extrinseci suplimentari (presiunea şi vâscozitatea sângelui, gradient termic etc.) (fig. 6.44 *A, B*).

Fiind proiecţia vectorului cu orientarea menţionată, unda T este pozitivă în derivaţiile standard, aVL şi aVF şi precordiale. Are o formă rotunjită, asimetrică, cu ramul ascendent prelungit faţă de cel descendent. Durata undei este de 0,15–0,10 s. Amplitudinea este de 0,2–0,6 mV în derivaţiile standard (I–III), unipolare ale membrelor (aV) şi precordiale stângi, dar ajunge până la 1 mV în derivaţiile precordiale drepte.

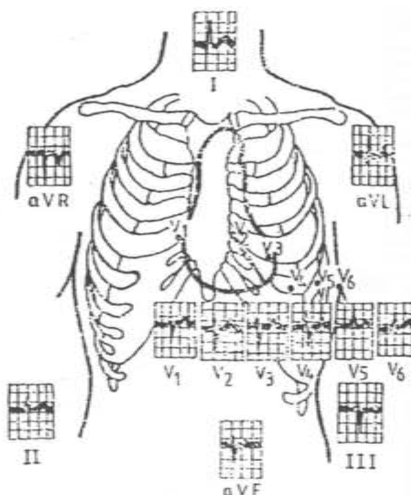


Fig. 6.45. ECG normală în diferite derivaţii.

Intervalul Q–T reprezintă sistola ventriculară electrică (electroventriculogramă). Durata sa variază în funcţie de frecvenţa cardiacă. La un puls de 70 bătăi/min, durata Q–T este de 0,33–0,42 s, iar la 90 bătăi/min scade la 0,29–0,37 s. La aceeaşi frecvenţă, durata este mai mare la femei decât la bărbaţi. La o schimbare bruscă a frecvenţei cardiace (*pacing*), durata intervalului se modifică la normali abia după minimum 10 revoluţii cardiace. Cum această durată este un parametru important în explorarea funcţiei cardiace, determinarea valorii normale pentru subiectul în cauză are o importanţă deosebită. Această determinare se poate calcula fie prin formula de calcul [de exemplu, formula Hegglin, în care (Q–T) = 0,39 × (R–R) ± 0,04 s], fie din tabele.

Unda U este o undă pozitivă ce apare inconstant după unda T. Are o amplitudine în general mică, cu un maximum de 0,15 mV în V_2–V_3. Durata undei este de 0,15 – 0,22 s. Este datorată unui fenomen de repolarizare tardivă a miocardului ventricular şi este mai evidentă la sportivi şi persoane cu hipertensiune arterială. Potenţialele ventriculare tardive pot fi definite ca o activitate electrică anormală de înaltă frecvenţă şi de mică amplitudine (1 – 40 μV), ce apare în porţiunea terminală a complexului QRS proiectându-se mai aproape sau mai departe pe parcursul segmentului ST al unei ECG în ritm sinusal.

ECG normală în diferite derivaţii este prezentată în fig 6.45.

6.5.2.2. Axa electrică a inimii

Axa electrică este vectorul principal rezultat din însumarea vectorilor parţiali multipli ce se succedă într-un ciclu cardiac. Orientarea sa în plan frontal dă informaţii importante cu privire la starea morfo-funcţională a elementelor miocardice care participă la depolarizare şi repolarizare. Pentru a afla axa electrică a inimii este suficientă, de regulă, determinarea axei QRS. Aceasta se poate realiza în trei moduri, folosind metoda triunghiului echilateral Einthoven, sistemul triaxial al lui Bayley sau sistemul hexaxial al lui Pallares-Cabrera. Determinarea axei electrice a inimii în funcţie de sensul şi amplitudinea QRS în derivaţiile bipolare este ilustrată în figura 6.46.

Ca sistem de referinţă pentru calculul şi proiecţia axei electrice se utilizează un sistem hexaxial, care combină sistemul triaxial Bayley pentru derivaţiile bipolare cu cele trei axe de proiecţie ale derivaţiilor aVR, aVL şi a aVF.

Se calculează de obicei trei axe electrice: AP – rezultând din depolarizarea atrială; AT – rezultând din repolarizarea ventriculară şi, cel mai frecvent, AQRS - rezultând din depolarizarea ventriculară. Amplitudinea undelor succesive se adună algebric pentru fiecare derivaţie şi rezultatul se reprezintă pe axa derivaţiei respective. Reprezentările de pe două derivaţii se sumează geometric, rezultanta reprezentând axa electrică a cărei orientare se exprimă în grade (fig. 6.47). Se consideră normale axele electrice cuprinse în cadranul 0°+80° al sistemului hexaxial, între +45° şi +60°. Axele electrice orientate între 0° şi –30° sunt orizontalizate (deviate spre stânga), iar cele între +80° şi +110° sunt verticalizate (deviate spre dreapta). Paralelă cu axa anatomică a inimii, axa electrică apare deviată la stânga în cazul obezilor şi spre dreapta la longilini.

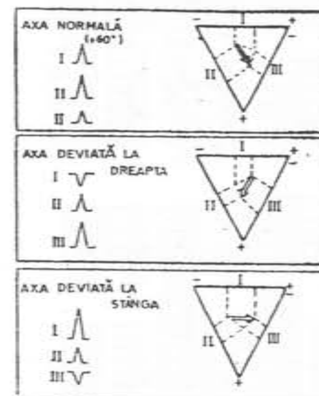


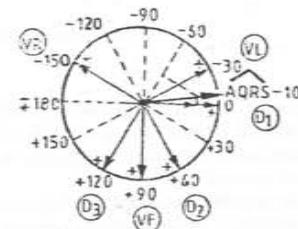
Fig. 6.46. Derivaţiile axei electrice ale inimii.

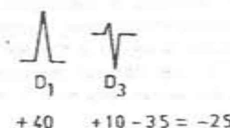
6.5.2.3. Variaţii fiziologice ale ECG

Traseul ECG nu este identic la normali. El prezintă nenumărate variaţii posibile ce ţin de modul de activare cardiacă, de morfologia subiectului, de poziţia inimii în torace. Se descriu astfel:

a) rotaţii în jurul axului antero-posterior, ce se află în devieri ale axului electric cardiac spre stânga (orizontalizat: sarcină, obezitate, hipertrofie ventriculară stângă la sportivi) sau spre dreapta (verticalizat: cordul „în picătură" la longilini) (fig. 6.48);

b) rotaţii în jurul axului longitudinal, ce pot fi rotaţii orare (S profund în D I, Q profund în D III şi deplasarea zonei de tranziţie spre stânga, în derivaţiile precordiale) şi rotaţii anterioare (Q profund în D I, cu S profund în D III şi deplasarea zonei de tranziţie spre dreapta, în derivaţiile precordiale);





+40 +10 -35 = -25

Fig. 6.47. Calculul AQRS plecând de la două derivaţii standard (D_1 şi D_3) şi utilizând sistemul hexaxial. Axa calculată din valorile arbitrare prezentate are o valoare de –10° (pentru fiecare axă de derivaţie, linia continuă corespunde valorilor pozitive, iar cea punctată – valorilor negative).

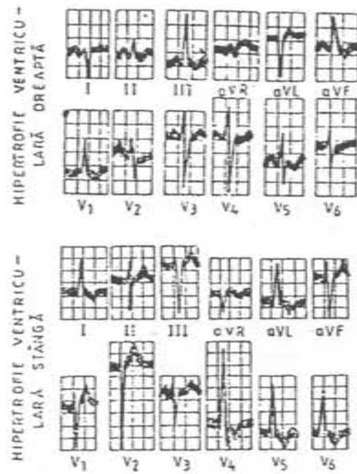


Fig. 6.48. ECG în hipertrofia ventriculară.

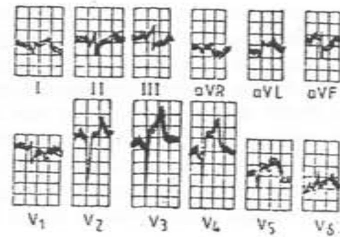


Fig. 6.49. ECG în infarctul miocardic anterior acut (după Brobeck, 1984).

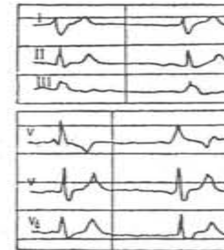
c) rotaţii în jurul axului transversal cu basculares vârfului spre înainte (în care apar unde Q profunde în D I, II şi III) şi cu bascularea vârfului spre înapoi (cu unde S profunde în D I, II, III).

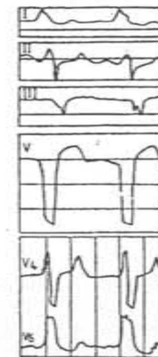
Modificări fiziologice apar şi pe ECG al nou-născuţilor (tahicardie sinusală de 120–140/min, preponderenţă ventriculară dreaptă, cu devierea axului electric spre dreapta la +100°, rotaţie orară şi unde T negative în precordialele drepte). În afară de vârstă, există variaţii fiziologice ale ECG legate de sex, rasă, constituţie individuală, factori geografici. Acestea au dus la stabilirea unor valori cantitative ale măsurătorilor electrocardiografice considerate normale şi în funcţie de care trebuie considerate valorile patologice. Electrocardiologia cantitativă este cu atât mai necesară, cu cât electrocardiografele moderne posedă programe diagnostice prestabilite, bazate pe valorile considerate normale.

6.5.2.4. Modificări patologice ale ECG

Faptul că, practic, nu există manifestare patologică la nivel cardiac fără răsunet electrocardiografic a făcut din această metodă cel mai sigur şi cel mai utilizat mijloc paraclinic de investigare cardiologică. Cum analiza ECG patologice îşi are locul în tratatele de specialitate, în cele de faţă ne vom limita doar la o discuţie cu caracter exemplificativ.

Tulburări de irigaţie coronariană. Reducerea irigaţiei într-un teritoriu din miocard determină, în funcţie de gradul ocluziei şi duratei, tulburări iniţiale de ischemie, urmate de leziunea fibrelor miocardice, şi, în final, de necroza ţesutului cardiac (fig. 6.49); în cazul ventriculului, ischemia, determinând creşterea permeabilităţii membranare a fibrelor interesate, duce la o prelungire a duratei depolarizării subepicardice. Din acest motiv, sensul vectorului de repolarizare este inversat şi apare o undă T negativă. Leziunea fibrelor, determinând o depolarizare permanentă a acestora, duce la apariţia unei diferenţe de potenţial permanente, de repaus, între zona lezată şi zonele de miocard normal. În aceste condiţii apare aşa-zisul „curent de leziune", linia de bază a ECG fiind deplasată sub nivelul normal. După ce depolarizarea a cuprins şi zona lezată, repolarizarea se va face iniţial doar până la nivelul normal, dând aspectul supradenivelat segmentului S–T.





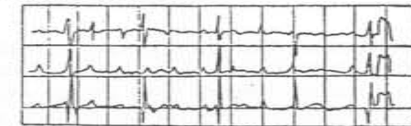


Fig. 6.50. Tulburările de conducere (după G. Scripcaru 1981).

Abia după acest moment, potenţialul revine la valorile subnormale, determinate de curentul de leziune. În cazul în care zona lezată nu se poate depolariza complet, atunci supradenivelarea S—T este atât de accentuată încât continuă în platou unda R (unda Pardee). În necroză, ţesutul miocardic interesat devine inert din punct de vedere electric şi conduce pasiv spre suprafaţă (infarct transmural) un complex QRS total inversat (aşa cum apare în zona endocardică). În infarctul acut trei zone coexistă. Necroza centrală este înconjurată de o zonă de leziune, care la rândul său este circumscrisă de ischemie. În aceste condiţii, particularităţi ECG ale fiecărei zone pot fi observate doar cu electrozi epicardici. În derivaţiile distanţate, aspectul înregistrat va include toate tulburările: undă Q profundă şi largă, supradenivelarea segmentului S–T şi T negativă. Manifestarea necrozei (Q profund) poate să nu apară când zona este redusă, inclusă complet în ţesut sănătos sau doar epicardică. Localizarea infarctului se poate realiza în funcţie de derivaţia în care tulburările menţionate apar cel mai evident.

Tulburări de conducere. Blocul de ramură al fasciculului His, deşi nu alterează ritmul cardiac, modifică cursul normal al depolarizării ventriculare, alterând semnificativ aspectul complexului de activare.

Blocul de ramură dreaptă face ca depolarizarea ventriculului drept să aibă loc după depolarizarea totală a ventriculului stâng. Apare astfel un vector tardiv, dirijat anterior şi spre dreapta. Complexul de activare se lărgeşte semnificativ. În D III apare o undă Q–S amplă, în aVR şi V_1 apare un R tardiv, lărgit şi oscilant, iar în V_5–V_6 şi aVL apare o undă S tardivă şi oscilantă.

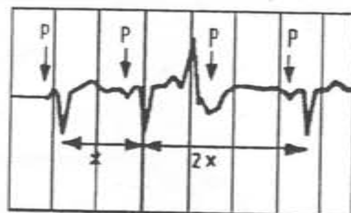


Fig. 6.51. Extrasistolă ventriculară cu repaus compensator.

Blocul de ramură stângă întârzie depolarizarea feţei stângi a septului şi a ventriculului stâng. Unda Q dispare în D I, V_5, V_6. Vectorul lent şi tardiv, dirijat spre stânga, determină unde R largi şi oscilante în V_5–V_6. În general, undele S–S şi T sunt orientate în sens invers faţă de QRS (fig. 6.50).

Blocul atrio-ventricular poate fi: incomplet (întârziere A–V cu intervalul P–R mai mare de 0,2 s); parţial (întreruperi temporare ale conducerii atrio-ventriculare, când apar unde P neurmate de complexe ventriculare); complet (disociere completă, cu ritmuri diferite ale undei P şi ale complexului ventricular).

Tulburări de ritm. Cum trecerea în revistă a tulburărilor de ritm nu este posibilă, în cele de faţă vor fi menţionate doar câteva aspecte ilustrative.

Aritmiile sinusale sunt variaţii ale frecvenţei sinusale, legate cel mai frecvent de variaţiile de tonus vagal, sincrone cu respiraţia. Frecvenţa creşte în inspir şi scade în expir. Ciclurile ECG normale se succedă, la distanţe progresiv crescute sau scăzute, în funcţie de respiraţie.

Aritmiile prin stimuli ectopici atriali apar datorită prezenţei unui focar de excitaţie extrasinusal cu frecvenţă crescută. Tulburarea poate apărea paroxistic, iar unda P este modificată în numeroase cazuri.

Flutterul atrial: când *pace-maker*-ul ectopic are o frecvenţă foarte mare, apar unde de tip P regulate ca formă şi ritm (220–370/min). Ventriculul poate răspunde regulat la frecvenţe mai joase (bloc atrio-ventricular 2/1 sau 3/1).

Fibrilaţia atrială: fibrele atriale se descarcă şi se contractă defazat şi neregulat. Unda P dispare, ritmul ventricular este neregulat.

Sistolele ventriculare ectopice: extrasistole în care depolarizarea ventriculară, determinată de un focar ectopic ventricular, duce la modificări ale configuraţiei complexului QRST şi alungirea intervalelor QRS şi QT disociate de unda P (fig. 6.51).

Fibrilaţia ventriculară: activitatea ventriculară devenită haotică şi disociată este lipsită de eficienţă mecanică, iar pe ECG dispar complexele regulate QRST. Are consecinţe letale rapide, dar se poate combate prin defibrilare medicamentoasă şi mai ales prin şoc electric cu electrozi transcutanaţi. Până în momentul defibrilării, viaţa subiectului nu poate fi menţinută decât prin masaj cardiac sau circulaţie extracorporală (pompă).

6.5.3. VECTOCARDIOGRAFIA ŞI ELECTROCARDIOGRAFIA ENDOCAVITARĂ

Interpretarea ECG prin prisma câtorva vectori momentani reprezentativi nu trebuie să facă pe cel ce o practică să uite că, de fapt, vectorul cardiac este un continuum variabil ca sens, direcţie şi mărime. Această variaţie poate fi reprezentată unind vârfurile vectorilor cardiaci succesivi (calculaţi şi reprezentaţi la scară), în centrul triunghiului Einthoven, în funcţie de valorile proiecţiilor succesive pe derivaţiile frontale. O astfel de reprezentare a fost realizată pentru prima oară de Mann (1920) sub denumirea de monocardiogramă. Odată cu introducerea osciloscopului cu tub catodic, astfel de operaţii şi reprezentări au putut fi realizate electronic, direct pe ecranul osciloscopului, conectând diversele derivaţii la plăcile orizontale şi verticale ce dirijează fasciculul de electroni. Metoda a fost denumită *vectocardiografic* şi a fost realizată în cele trei planuri (frontal, orizontal şi sagital), utilizând dintre derivaţiile ECG descrise pe cele mai potrivite sau, în unele variante, derivaţii ortogonale, perpendiculare între ele (derivaţia orizontală transtoracică X, derivaţia verticală cap-picior Y, derivaţia sagitală stern-esofag Z). Vectocardiograma astfel obţinută constă din trei bucle, ce se intersectează în acelaşi punct O şi reprezintă evoluţia în timp a vectorului undei P, complexului QRS şi a undei T (fig. 6.52).

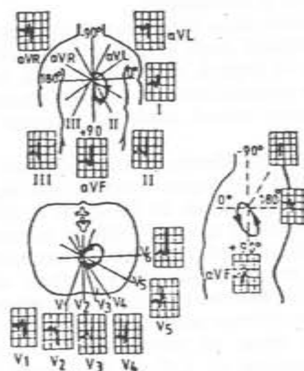


Fig. 6.52. Vectocardiograma (buclele P şi QRS) şi derivaţiile corespunzătoare.

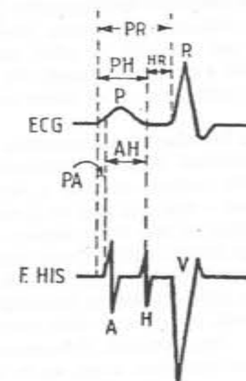


Fig. 6.53. Potenţialul hisian raportat la ECG.

Deşi utilă, vectocardiografia este mult mai puţin folosită în practică decât ECG, mai ales datorită dificultăţii de a stabili incidenţa în timp a modificărilor.

Electrocardiografia endocavitară. Este posibilă cu ajutorul electrozilor bipolari, introduşi prin cateterism, şi se utilizează relativ frecvent, mai ales în blocuri atrio-ventriculare, în înregistrarea activităţii electrice a fasciculului His, a nodului A–V şi a reţelei Purkinje, concomitent cu ECG, în câteva derivaţii. Electrograma de fascicul His (EFH) este formată în succesiune de: (l) unda A (depolarizarea nodului A–V); (2) unda rapidă H (transmiterea prin fasciculul His); (3) unda V (depolarizarea ventriculară) (fig. 6.53). Pe EFH s-au descris trei intervale succesive: (1) intervalul PA, de la începutul undei P pe ECG, până la unda A pe EFH (timp de conducere de la nodulul sinusal la nodulul A–V = 27 ms); (2) intervalul AH (timp de conducere nodal A–V = 92 ms) şi (3) intervalul HV (timp de conducere His = 41 ms). În funcţie de alungirea unuia dintre aceste trei intervale, blocurile atrio-ventriculare pot fi suprahisiene (intranodale), intrahisiene sau infrahisiene.

Monitorizarea şi înregistrarea continuă a ECG se poate realiza atât în serviciile de reanimare corespunzător dotate, cât şi ambulator, cu ajutorul unui mic magnetofon portabil tip Holter. Pot fi obţinute astfel înregistrări de lungă durată în vederea preluării sau transmiterii telefonice a eventualelor alterări electrocardiografice.

6.6. REGLAREA NEURO-UMORALĂ A ACTIVITĂŢII CARDIACE

Adaptarea activităţii cardio-vasculare la nevoile organismului este una dintre condiţiile fundamentale ale supravieţuirii şi activităţii normale.

În permanenţă, forţa şi frecvenţa contracţiei cardiace sunt ajustate, în vederea menţinerii unui debit cardiac adecvat. Reglarea debitului cardiac se efectuează prin mecanisme intrinseci (de autoreglare) sau extrinseci (neuro-reflexe şi umorale).

6.6.1. MECANISME INTRINSECI

Reglarea intrinsecă a activităţii cardiace este mecanismul bazic ce asigură adaptarea cordului la încărcarea impusă, în absenţa oricăror influenţe nervoase şi umorale din afară. Mecanismele intrinseci pot

fi heterometrice sau homeometrice, după cum modificările debitului cardiac sunt determinate de alungirea fibrelor cardiace (legea inimii) sau respectiv de alţi factori (frecvenţă şi temperatură).

Mecanisme intrinseci heterometrice (legea fundamentală a inimii, legea Franck-Starling). Creşterea lungimii fibrelor miocardice (umplerea telediastolică) determină creşterea forţei de contracţie şi debitul cardiac (vezi şi mai sus). Un alt efect, mai puţin bine explicat, al creşterii umplerii diastolice, este accelerarea corelată a frecvenţei sinusale. Se presupune că întinderea peretelui atrial, ca urmare a afluxului crescut de sânge, acţionează ca un factor de stimulare asupra nodulului sinusal, accelerând frecvenţa de descărcare.

Mecanisme intrinseci homeometrice. La aceeaşi lungime iniţială a fibrelor, frecvenţa cardiacă şi temperatura influenţează forţa de contracţie. În limitele frecvenţelor fiziologice, creşterea frecvenţei cardiace determină creşterea corelată a forţei de contracţie. Fenomenul descris de Bowditch în 1871 (fenomenul în scară – vezi mai sus) pe inima de broască a fost confirmat şi aprofundat ulterior pe inima de mamifere. Relaţia are mai multe aspecte. Dacă în cursul activităţii cardiace apare o bătaie prematură (extrasistola), forţa acestei contracţii este redusă. Acest efect inotrop negativ, al reducerii intervalului, este de foarte scurtă durată, fiind probabil legat de procesul de relaxare şi repolarizare membranară. Micşorarea intervalului dintre sistole (creşterea frecvenţei cardiace) are şi efecte inotrope pozitive, de lungă durată. Contracţiile normale, ce urmează unei extrasistole, sunt mult mai ample, iar creşterile de durată ale frecvenţei măresc forţa sistolică. Fenomenul se explică prin acumularea de Ca^{2+} de la o sistolă la următoarea. Trebuie menţionat, totuşi, că, în condiţii fiziologice, creşterea frecvenţei nu determină creşteri liniare ale debitului cardiac. Cum durata umplerii diastolice scade şi volumul telediastolic este redus, fracţia de ejecţie este ceva mai scăzută în tahicardiile importante. Ca urmare, debitul sistolic se reduce. Efectul inotrop pozitiv al frecvenţei crescute are probabil rolul de a compensa parţial scăderile de debit sistolic (menţinându-l mai aproape de normal), în tahicardiile accentuate. Hipotermia creşte forţa de contracţie pe preparate izolate. Pe cordul *in situ*, hipotermia (sub 26°C) şi pirexia (peste 43°C) reduc forţa de contracţie.

6.6.2. MECANISME EXTRINSECI NEURO-REFLEXE

Reglarea neuro-reflexă a activităţii cardiace este în mod firesc sinergică cu cea a activităţii vasculare. Sistemul circulator cardio-vascular reacţionează ca un tot unitar la diverse solicitări din mediul extern şi intern, numeroase mecanisme de reglare reflexă afectând simultan atât cordul, cât şi venele. În cadrul acestor mecanisme, o serie de verigi morfo-funcţionale sunt comune pentru întregul sistem.

a) zonele receptoare (reflexogene) la nivelul cărora, prin intermediul baro- şi chemoreceptorilor, se aplică solicitarea ce pune în mişcare mecanismul;

b) căile nervoase aferente, ce transportă stimulii la centrii de control din SNC;

c) centrii cardio-vasculari, a căror organizare asigură ajustarea simultană a impulsurilor către cord şi către vase, în funcţie de nevoile organismului;

d) căi eferente simpatico-parasimpatice. Calea nervoasă eferentă este cea care deosebeşte cele două componente ale sistemului circulator, dictând modul specific de reacţie în cadrul unor mecanisme comune de activare reflexă. Aceste mecanisme fiind discutate într-un capitol ulterior, cele ce urmează se vor referi exclusiv la componenta eferentă vegetativă, cu destinaţia cardiacă (fig. 6.54). Efectele asupra inimii sunt realizate prin intermediul receptorilor membranari constituiţi din structuri proteice care interacţionează cu proteinele G. Activarea acestora duce la modificarea activităţii unor canale ionice (Ca^{2+}, K^+) sau unor enzime (adenilat ciclaza, fosfolipaza C).

Adenilat ciclaza este activată de proteinele Gs cuplate cu receptorii β-adrenergici şi este inhibată de proteinele Gi cuplate cu receptorii colinergici muscarinici (M_2), adenozinici (A_1) sau opioizi. Ea catalizează formarea cAMP, mediatorul secund care activează la rându-i protein kinaza A, ducând la fosforilarea a numeroase proteine intracelulare care formează canale, pompe sau enzime.

Fosfolipaza C este activată de proteinele Gq cuplate cu receptori α-adrenergici, receptorii pentru angiotensina II, endoteline. Ea duce la generarea de inozitol trifosfat şi diacilglicerol, compuşi cu rol important în activitatea celulară.

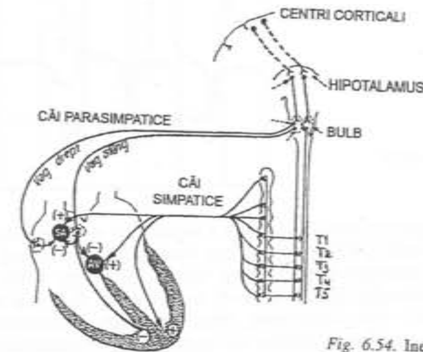


Fig. 6.54. Inervaţia simpatico-parasimpatică a inimii.

Inozitol trifosfatul acţionează asupra reticulului sarcoplasmatic, ducând la eliberarea Ca^{2+} care influenţează contracţia inimii prin intermediul troponinei C şi a calmodulinei.

Diacilglicerolul activează protein kinaza C, care acţionează prin fosforilarea unor proteine celulare.

Inervaţia simpatică a inimii. Îşi are originea în neuronii preganglionari din coarnele laterale ale măduvei cervico-dorsale (coloana intermedio-laterală). Aceşti neuroni primesc eferenţa reglatoare de la centrii cardio-vasomotori din formaţiunea reticulată bulbară şi centrii cardioacceleratori din hipotalamus. Aceste fibre aferente sunt fie stimulatoare (adrenergice), fie inhibitoare (serotoninergice). Axonii neuronilor preganglionari medulari sunt fibre preganglionare colinergice, ce urmează traseul rădăcinii anterioare şi al trunchiului nervului spinal, pe care îl părăsesc prin ramura comunicantă albă. Pe această cale, fibrele ajung la ganglionii simpatici ai lanţului paravertebral cervical (superior şi mijlociu, stelat, primii 3–4 toracali), unde fac sinapsă cu neuronii postganglionari. Fibrele postganglionare din ganglionii cervicali formează nervii cardiaci (superior, mijlociu şi inferior) şi intră în constituţia plexului cardiac Wrisberg, prin care se distribuie la inimă. Fibrele simpaticului drept se distribuie nodulului S–A şi muşchiului atrial, controlând mai ales frecvenţa cardiacă (fibra acceleratoare), în timp ce fibrele simpaticului stâng se distribuie nodulului A–V, fasciculului His şi muşchiului ventricular, controlând forţa de contracţie (fibre augmentoare). Fibrele postganglionare simpatice din ganglionii toracici ajung direct la inimă.

Terminaţiile nervoase simpatice din miocard formează o reţea fină. Pe parcursul lor, ele prezintă varicozităţi ce conţin granule de noradrenalină, sintetizată intraneuronal. La nivelul varicozităţilor se realizează contactele sinaptice cu celulele efectoare. Noradrenalina eliberată la acest nivel acţionează asupra receptorilor specifici din membrana celulelor efectoare, determinând efectele caracteristice activării simpaticului (vezi mai jos).

Inervaţia parasimpatică a inimii. Se realizează prin fibrele preganglionare ale nervului vag, cu origine în neuronii cardioinhibitori din nucleul dorsal al vagului (planşeul ventriculului IV). Aceste fibre preganglionare lungi (colinergice) urmează traiectul nervului vag pe care îl părăsesc pentru a intra în constituţia plexurilor cardiace. Ele se termină făcând sinapsă cu neuronii postganglionari parasimpatici situaţi în grosimea peretelui atrial. Axonii acestor neuroni sunt fibre scurte, amielinice, asemănătoare cu cele simpatice. Ele fac sinapsă cu elementele efectoare fie la nivelul varicozităţilor de pe traiect, fie prin intermediul unor butoni terminali. În ambele cazuri, în regiunea presinaptică se află vezicule de acetilcolină care se sintetizează local prin mecanismele deja descrise. Şi în acest caz, efectele stimulării se realizează prin receptori specifici (colinergici) postsinaptici. Fibrele cu origine în vagul drept se distribuie predominant nodulului S–A. Stimularea lor determină preferenţial scăderea frecvenţei şi oprirea cordului. Fibrele corespunzătoare vagului stâng se distribuie mai ales nodulului A–V şi fasciculului His. Stimularea lor determină preferenţial blocul atrio-ventricular. Dacă muşchiul atrial are o inervaţie parasimpatică colinergică relativ bogată, miocardul ventricular este sărac în fibre colinergice, fiind relativ independent de acţiunea directă a stimulării vagului. Aceeaşi observaţie este valabilă şi pentru patul coronar.

Efectele cardiace ale stimulării simpaticului și parasimpaticului. La nivel cardiac, mediatorul fibrelor simpatice, noradrenalina, determină efectele specifice acționând asupra receptorilor adrenergici. Beta-receptorii adrenergici, de departe predominanți, au fost descriși atât pe celulele miocardice, cât și în patul coronarian. Alfa-receptorii sunt mult mai rari (doar în coronare și nodulul S–A).

Acetilcolina, mediatorul fibrelor parasimpatice, își exercită acțiunile cardiace prin intermediul receptorilor colinergici de tip M (muscarinici). Rarii receptori colinergici de tip N (nicotinici) se localizează doar pe neuronii postganglionari (intramurali) parasimpatici.

Prin intermediul receptorilor menționați, simpaticul și parasimpaticul influențează principalele funcții cardiace, determinând adesea efecte de tip coronar (tabelul 6.III).

TABELUL 6.III

Acțiunea simpaticului (S.) și a parasimpaticului (P.S.) asupra funcțiilor inimii

Funcție	*P.S./S.*	*Efect*	*Receptor*	*Mecanism*
Batmotropă (Excitabilitate)	P.S.	–	M	Creșterea gK^+ – hiper-polarizare, scurtarea PA
	S.	+	Beta	Acumularea de cAMP – creșterea gNa^+ și gCa^{2+}, scurtarea depolarizării diastolice
Cronotropă (Frecvență)	P.S.	–	M	Crește durata depolarizării diastolice
	S.	+	Beta	Scade durata depolarizării diastolice
Dromotropă (Conducere)	P.S.	–	M	Crește durata depolarizării diastolice
	S.	+	Beta	Scade durata depolarizării diastolice
Inotropă (Forță contractilă)	P.S.	(atriale)	M	Scurtarea P.A. – reducerea disponibilității de Ca^{2+} pentru mecanismul contractil
	S.	+ (evidente)	Beta	Activarea glicolizei (cAMP) Creșterea influxului de Ca^{2+}
Tonotropă (Tonus)	P.S.	–	M	
	S.	+	Beta	

6.6.2.1. Interacțiuni simpatico-parasimpatice cu rol în modularea activității cardiace

Acuratețea deosebită a adaptării pompei cardiace la solicitări rezultă din interacțiunea celor două sisteme, care, acționând simultan și antagonic, realizează adaptări gradate și fine. În afara antagonismului evident exercitat direct și pe structuri efectoare prin receptori (vezi mai sus), echilibrul oscilant simpatico-parasimpatic are și alte aspecte, nu mai puțin importante. Terminațiile nervoase presinaptice prezintă receptori presinaptici inhibitori, specifici pentru mediatorul sistemului opus. Astfel, pe fibrele colinergice

presinaptice există receptori $alfa_2$- adrenergici, în timp ce pe fibrele adrenergice există receptori colinergici M. În acest mod, mediatorul eliberat din terminația nervoasă nu numai că determină efectele specifice sistemului, ci determină și o reducere a eliberării mediatorului din fibrele sistemului opus (antagonism reciproc presinaptic). La aceasta poate fi adăugată și posibilitatea unei autoinhibiții presinaptice (*feed-back* negativ), în care mediatorul, ajuns în spațiul interstițial, difuzează și activează la nivelul autoreceptorilor presinaptici (receptori colinergici M, pe fibrele parasimpatice, și $alfa_2$-adrenergici, pe fibrele simpatice), blocând propria sa eliberare. În cazul parasimpaticului, s-a descris și posibilitatea unui *feed-back* pozitiv. Acetilcolina eliberată din fibrele postganglionare poate difuza până la nivelul celulelor ganglionare, activând receptorii colinergici N stimulatori, care prelungesc eliberarea postsinaptică a mediatorului.

Un aspect deosebit de important este legat de interacțiunea celor două sisteme la nivelul central. Centrii vegetativi simpatici și parasimpatici, activați permanent de aferențele zonale reflexogene, descarcă continuu spre periferie un flux de impulsuri. Această activitate bazală continuă a fost descrisă sub denumirea de tonus simpatic și, respectiv, parasimpatic. Astfel se explică de ce, de exemplu, secțiunea vagului sau atropinizarea sunt urmate de efecte simpatice (tahicardie, creșterea forței cardiace), iar simpatectomia determină efecte parasimpatice.

Fenomenul de scăpare. Stimularea prelungită a vagului determină oprirea inimii pentru o perioadă de 4–10 s, după care activitatea cardiacă se reia, chiar dacă stimularea continuă. În explicarea acestui fenomen au fost implicate multiple mecanisme, cum ar fi: (1) umplerea ventriculului în cursul opririi diastolice reprezintă un stimul suficient pentru reluarea activității; (2) stimularea prelungită determină epuizarea rezervelor de acetilcolină; (3) stimularea prelungită determină desensibilizarea receptorilor colinergici postsinaptici care nu mai pot fi activați; (4) excesul de acetilcolină determină un *feed-back* negativ presinaptic, înlocuind propria sa eliberare; (5) în trunchiul nervului vag există și fibre postganglionare simpatice, a căror stimulare poate determina reluarea activității cardiace. Centrii nervoși implicați în reglarea activității cardiace sunt situați la diferite nivele ale sistemului nervos central (bulb, punte, hipotalamus, sistemul limbic, cerebel, scoarța cerebrală). Aceștia sunt în strânsă legătură cu centrii vasomotori, ceea ce justifică utilizarea termenilor de centrii cardio-vasomotori care, în concepția actuală, sunt considerați a fi organizați sub forma unor circuite nervoase complexe interconectate care integrează și transmit semnale ce influențază activitatea inimii și a vaselor. Activitatea lor poate fi modelată de o serie de substanțe endo- sau exogene, mai ales prin intermediul ariei postrema, zona circumventriculară lipsită de barieră hemato-encefalică unde sunt detectate modificările substanțelor aflate în circulație, ca și modificările neuronale din alte zone ale creierului prin intermediul receptorilor pentru angiotensină, vasopresină, catecolamine, acetilcolină, opiacee etc.

6.6.3. MECANISME EXTRINSECI UMORALE

Activitatea cardiacă poate fi modificată și ca urmare a unor semnale chimice din mediul intern. O serie de hormoni, substanțe biologic active endogene și unii produși de metabolism pot acționa asupra celulelor miocardice, adaptându-le activitatea la condiția metabolică respectivă.

Catecolaminele: adrenalina și noradrenalina din terminațiile nervoase simpatice, țesutul cromafin dispersat și medulosuprarenală acționează asupra receptorilor adrenergici menționați mai sus, determinând efectele activatoare specifice.

Insulina exercită efecte inotrop-pozitive, favorizând captarea și consumul aerob de glucoză.

Glucagonul, acționând prin receptorii specifici, activează adenilat ciclaza și producerea de cAMP, cu efecte de tip simpatic.

Tiroxina acționează mărind oxidările celulare. Are acțiuni cromotrope pozitive directe pe nodulul S-A. Acțiunea sa inotrop-pozitivă este probabil indirectă, realizându-se prin facilitarea acțiunii noradrenalinei.

Hormonii corticosuprarenali, angiotensina și serotonina determină, de asemenea, efecte inotrop-pozitive.

Hipoxia, hipercapnia și acidoza accentuate deprimă forța sistolică cardiacă, interferând mecanismul molecular contractil.

Acțiuni directe sau indirecte asupra activității inimii mai au parathormonul, somatotropul, adenozina, endotelinele, NO, sistemul renină-angiotensină, prostaglandinele.

7. FIZIOLOGIA SISTEMULUI VASCULAR

Cea de a doua componentă a aparatului circulator este reprezentată de sistemul tubular închis, constituit din artere, vene şi capilare. Acestea asigură transportul sângelui de la motopompa cardiacă propulsoare la nivelul diverselor ţesuturi şi organe şi, de aici, înapoi la inimă, în vederea aprovizionării celulelor cu O_2 şi nutrimente, pe de o parte, şi a îndepărtării produşilor toxici de metabolism celular (CO_2, cetoacizi şi alţi metaboliţi), pe de altă parte. Datorită dispoziţiei în serie a arterelor, capilarelor şi venelor care aparţin marii circulaţii cu cele ale micii circulaţii, cantitatea de sânge deplasată ritmic de ventriculul stâng în circulaţia sistemică (generală) este egală cu cea propulsată de ventriculul drept în arterele pulmonare (fig. 7.1).

În timp ce vasele circulaţiei pulmonare asigură deplasarea întregului volum sistolic între plămâni şi inimă, arterele circulaţiei generale realizează distribuţia acestuia în paralel şi simultan la toate ţesuturile şi organele prin intermediul ramificaţiilor arteriale, al căror număr creşte paralel cu scăderea progresivă a diametrului vaselor.

Fluxul sanguin adecvat fiecărui ţesut sau organ este reglat şi adaptat la necesităţile variabile ale teritoriului respectiv, prin mecanisme chimice locale şi neuro-umorale generale, fără modificări importante ale circulaţiei sistemice. La rândul lor, schimburile lichidiene dintre sânge şi celulele beneficiare se efectuează la nivelul vastei reţele capilare (de aproximativ 1 000 m² în întregul organism), cu participarea lichidului interstiţial ca punte de legătură între cele două sectoare. Cea mai mare parte din plasma interstiţială este colectată la nivelul venulelor şi transportată la inimă de către vene, al căror număr scade paralel cu creşterea diametrului.

Spre deosebire de artere care asigură distribuţia sângelui în întregul organism, venele realizează colectarea şi întoarcerea acestuia la nivelul pompei cardiace aspiro-respingătoare.

O mică fracţie (1/10) din plasma interstiţială va fi colectată şi transportată spre inimă pe calea derivată a sistemului vascular limfatic. Ambele sectoare vasculare prezintă anumite particularităţi structurale ce le conferă proprietăţi şi roluri fiziologice distincte.

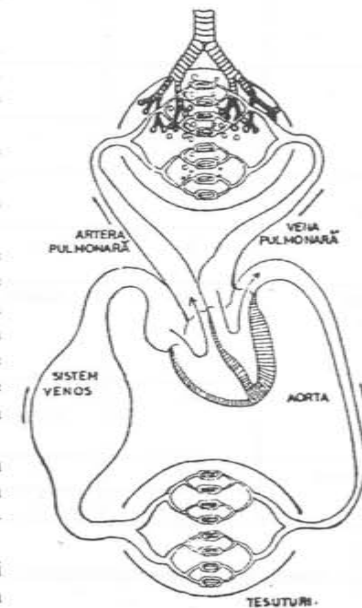


Fig. 7.1. Sistemul cardio-vascular al marii şi micii circulaţii.

7.1. PARTICULARITĂŢI MORFO-FUNCŢIONALE ALE SISTEMULUI VASCULAR

Caracteristicile structurale ale diferitelor tipuri de vase sanguine (indiferent de calibrul şi tipul lor) la om sunt prezentate în tabelul 7.I.

TABELUL 7.I

Diametrul lumenului, grosimea peretelui şi suprafaţa de secţiune a vaselor sanguine la om
(după Gregg, 1966)

Vasul	*Diametrul lumenului*	*Grosimea peretelui*	*Suprafaţa de secţiune (cm^2)*
Aortă	2,5 cm	2 mm	4,5
Arteră	0,4 cm	1 mm	20
Arteriolă	30 µm	20 µm	400
Capilar	6 µm	1 µm	4500
Venulă	20 µm	2 µm	4000
Venă	0,5 cm	0,5 mm	40
Vena cavă	3 cm	1,5 mm	18

Din punct de vedere structural, vasele sanguine conţin un strat endotelial, adiacent lumenului, la nivelul intimei, ţesut elastic sau muscular la nivelul mediei şi ţesut fibros adventiceal.

Posedând capacitatea de a sintetiza şi elibera asemenea factori de modulare a reactivităţii musculaturii netede vasculare, stratul endotelial pare să îndeplinească roluri mult mai importante decât simpla izolare a masei sanguine circulante de peretele vascular propriu-zis.

La nivelul *mediei*, toate vasele, exceptând capilarele, conţin cantităţi variabile de fibre elastice, de colagen şi fibre musculare netede.

Arterele, ca vase ce pleacă de la inimă, se împart, în funcţie de predominanţa ţesutului elastic sau muscular şi de mărimea lor, în:

- artere de tip elastic sau mari;
- artere de tip muscular sau medii;
- arteriole.

Fibrele elastice formează o reţea lamelară densă, dispusă concentric, sau spiralat, mai ales în tunica medie a aortei şi arterelor mari. Acestea sunt tensionate şi alungite în timpul sistolei ventriculare, dezvoltând o importantă tensiune elastică asupra masei sanguine odată cu revenirea la lungimea diastolică iniţială.

Marea distensibilitate a arterelor elastice de la baza inimii a fost recunoscută încă din secolul trecut (Ernst Weber, 1834) şi comparată cu o veritabilă cameră hidraulică de amortizare şi compresie (Windkessel), care creşte randamentul propulsor al pompei cardiace. În timp ce ejecţia sângelui, produsă de sistola ventriculară, determină distensia aortei şi arterelor pulmonare însoţită de acumularea unei părţi din energia potenţială a cordului, reculul elastic diastolic contribuie la transformarea acestei energii în energie cinetică şi la deplasarea sângelui spre teritoriul capilar în tot restul ciclului cardiac (fig. 7.2).

Fibrele colagene din pătura medie şi adventicea vaselor sunt dispuse, de asemenea, spiralat, longitudinal sau dezordonat, formând o reţea fibrilară mult mai rezistentă la întindere decât fibrele elastice. Ele exercită o contrapresiune asupra masei sanguine numai după ce vasul a suferit un oarecare grad de destindere.

Fibrele musculare netede, spre deosebire de cele elastice, predomină la nivelul tunicii medii a arterelor de calibru mijlociu şi mic, denumite şi artere de distribuţie. Fibrele musculare sunt structuri

dinamice, puternic reactive, dispuse circular, ce asigură tonusul vascular bazal şi capacitatea de ajustare a lumenului vaselor şi debitului sanguin local la necesităţile variabile ale ţesuturilor şi organelor.

Ţesutul fibros se găseşte mai ales la nivelul adventicei. În plus, aceasta conţine fibre colagene de susţinere, o reţea elastică tridimensională (limitanta elastică externă), vase nutritive (*vasa vasorum*) şi filete nervoase mielinice şi amielinice.

Cele trei straturi ale arterelor (intima, media şi adventicea) sunt adaptate funcţional, la nivelul arteriolelor, pentru a realiza scăderea presiunii sanguine şi distribuţia sângelui în patul capilar. În timp ce intima este reprezentată doar de endoteliu şi limitanta elastică internă, tunica medie a arteriolelor este formată din fibre musculare netede printre care se găsesc fibre elastice şi reticulare. Adventicea este însă bine reprezentată până la nivelul locului de trecere spre capilarul arterio-venos (metarteriolă), unde persistă doar câteva celule musculare netede, formând sfincterul precapilar. Relaţiile dintre structura vaselor şi caracteristicile funcţionale ale circulaţiei sanguine în diversele sale sectoare sunt ilustrate în fig. 7.3.

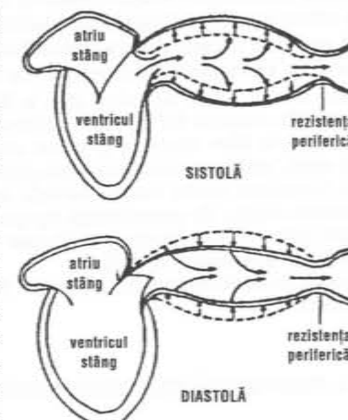


Fig. 7.2. Modificările sistolo-diastolice ale peretelui aortic.

Pe măsură ce presiunea sanguină scade, la nivelul arterelor se reduc fibrele elastice în favoarea celor musculare, pentru ca în teritoriul capilar să dispară ambele tipuri de fibre.

Capilarele sanguine sunt de două feluri: adevărate şi arterio-venoase. Spre deosebire de capilarele arterio-venoase, capilarele adevărate sunt lipsite de elemente musculare şi inervaţie proprie, având în structura lor numai celule endoteliale şi o membrană bazală cu grosime de aproximativ 1 mm. După cum endoteliul prezintă sau nu discontinuităţi, capilarele se împart în continue (comune) şi fenestrate. Un loc

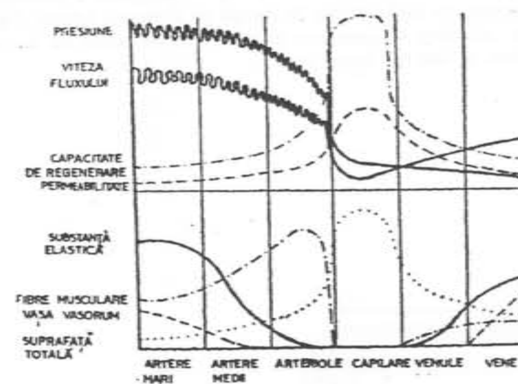


Fig. 7.3. Relaţia între structura şi funcţiile vaselor sanguine.

important îl deţin anastomozele arterio-venoase în anumite teritorii vasculare, cum sunt regiunea palmară, degetele sau lobulul urechii, prevăzute cu musculatură netedă şi o abundentă inervaţie vegetativă.

Venele, ca sistem vascular colector şi transportor de sânge de la nivelul patului capilar la inimă, sunt formate din aceleaşi trei tunici descrise la artere, cu deosebirea că media este mai slab dezvoltată, lumenul apare mai mare, iar adventicea reprezintă până la 80% din grosimea peretelui venos.

Dacă venulele, rezultate din confluarea câtorva capilare, sunt formate doar din endoteliu înconjurat de o pătură subţire de fibre reticulare şi puţine celule musculare netede, venele propriu-zise posedă, la nivelul tunicii medii, suficiente celule musculare orientate circular şi separate de fibre elastice şi fibroblaşti. La rândul său, adventicea venelor conţine fascicule de muşchi neted dispuse longitudinal într-o bogată reţea de ţesut conjunctivo-elastic. Ca particularităţi topografice este de reţinut că venele supracardiace sunt fibro-elastice, iar cele infracardiace sunt musculo-fibroase. De aici, venomotricitatea mai pronunţată a teritoriului venos din jumătatea inferioară a corpului.

Particularităţile morfo-funcţionale ale vaselor limfatice, mai puţin structuralizate, vor fi menţionate la circulaţia limfatică.

7.2. PROPRIETĂŢILE FIZIOLOGICE ALE SISTEMULUI VASCULAR

Predominanţa ţesutului elastic atât în aortă şi ramurile sale, cât şi în venele mari, precum şi a celui muscular în restul arterelor şi venelor conferă sistemului vascular următoarele proprietăţi fiziologice:

– **elasticitatea**, reprezentată de capacitatea vaselor şi îndeosebi a arterelor mari şi venelor de a se destinde şi a reveni la forma iniţială, în funcţie de variaţiile de volum şi presiune ale coloanei de sânge din interiorul lor. Prin destindere, arterele mari realizează, pe de o parte, amortizarea pulsului cardiac şi creşterea randamentului inimii, iar, pe de altă parte, uniformizarea şi transformarea scurgerii sacadate în scurgere continuă cu debit crescut. Ilustrativă din acest punct de vedere este clasica experienţă a lui Marey: dacă se permite scurgerea unui lichid dintr-un vas printr-un tub lateral cu două braţe, din care unul este de sticlă iar altul de cauciuc, se constată că întreruperea ritmică a jetului de scurgere prin clampare determină modificări calitative şi cantitative ale procesului de deplasare lichidiană prin cele două tuburi. În timp ce prin tubul de sticlă deplasarea lichidului este sacadată, prin tubul de cauciuc scurgerea se prezintă sub forma unui jet mai mult sau mai puţin continuu, cu debit crescut, în funcţie de diametrul tubului (fig. 7.4).

Datorită elasticităţii arteriale, scurgerea sângelui prin arterele mici secţionate are loc continuu şi numai în cazul vaselor de calibru mare se face sub formă de jet;

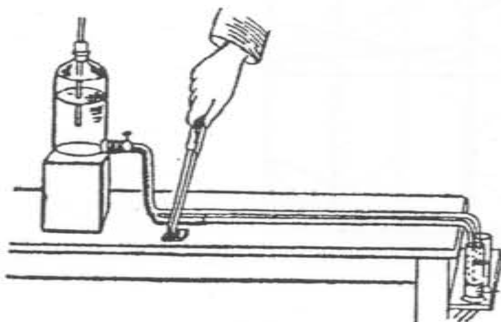


Fig. 7.4. Influenţa elasticităţii tubulare asupra debitului de scurgere.

– **contractilitatea** constă în capacitatea fibrelor musculare din mezarteră şi vene de a se contracta şi relaxa sub acţiunea diverşilor factori nervoşi şi umorali. Fenomenul cunoscut sub numele de vasomotricitate are loc îndeosebi la nivelul musculaturii netede arteriolare, care prezintă sensibilitate maximă faţă de factorii neuro-umorali de reglare a tonusului vascular. Prin mecanismul vasoconstricţiei şi vasodilataţiei arteriolare se realizează scăderea sau creşterea tonusului vascular într-un anumit teritoriu, cu răsunetul funcţional local şi general corespunzător.

Relaxarea musculaturii netede arteriolare, de exemplu, va determina pe plan local vasodilataţie şi creşterea fluxului sanguin în teritoriul respectiv, iar pe plan general, tendinţa la scădere a presiunii arteriale, ca urmare a sustragerii unei cantităţi de sânge din circulaţie. Printr-un astfel de mecanism, modificarea contractilităţii vasculare asigură adaptarea circulaţiei la nevoile metabolice crescute ale musculaturii în stare de activitate şi, totodată, debarasarea acesteia de cataboliţii toxici rezultaţi din metabolismul intens muscular. Acest fenomen de adaptare a circulaţiei la nevoile tisulare crescute poartă numele de *hiperemie funcţională* şi se întâlneşte la nivelul tuturor organelor în stare de hiperactivitate.

La rândul său, constricţia arteriolară provoacă efectele locale şi generale inverse, de tip ischemiant în teritoriul subiacent şi hipertensiv în restul arborelui arterial, ca urmare a creşterii rezistenţei periferice şi încărcării patului vascular supraiacent. De menţionat este faptul că presiunea critică de închidere a arteriolelor, care în condiţii normale variază în jurul a 20 mmHg, depinde de tonusul musculaturii netede arteriolare, subordonat inervaţiei simpatice. Denervarea simpatică scade presiunea critică de închidere a arteriolelor la 0, iar stimularea nervilor simpatici o creşte la valori de 50–60 mmHg. Datorită acestui fapt, fenomenele de predominanţă simpatică din timpul stărilor emotive, expunerii la frig etc. se însoţesc adeseori de tulburări de irigaţie a unor teritorii vasculare.

7.3. CIRCULAŢIA ARTERIALĂ

Graţie proprietăţilor menţionate (elasticitate şi contractilitate) arterele îndeplinesc în organism două mari roluri. Ele constituie mai întâi un veritabil *rezervor amortizor de contracţie cardiacă* (Windkessel, după autorii germani): energia potenţială acumulată în timpul distensiei sistolice va acţiona în timpul diastolei asupra masei sanguine ca o veritabilă cameră de compresie, determinând deplasarea sângelui în continuare spre ţesuturi; în al doilea rând, arterele îndeplinesc rol de *canale conductoare* ce asigură deplasarea sângelui de la cord la periferie, în vederea transportului de oxigen şi substanţe nutritive, necesare combustiilor şi activităţii tisulare.

7.3.1. HEMODINAMICA VASCULARĂ

Parametrul fundamental al hemodinamicii este debitul sanguin. Debitul este volumul ce curge prin secţiunea transversală în unitatea de timp; $Q = \Delta V/\Delta t$. Viteza de curgere este un parametru derivat, reprezentat de debitul volumic (D) raportat la aria secţiunii transversale (S); $v = d/\Delta t = \Delta V/S\Delta t = D/S$.

Particularităţile structurale şi funcţionale menţionate fac arterele mari să fie vase conductive, în timp ce arterele terminale şi arteriolele sunt vase de rezistenţă. La rândul lor, venele sunt vase capacitive, prin care sângele circulă în regim de joasă presiune. Indiferent de teritoriul vascular, deplasarea sângelui prin



Fig. 7.5. Influenţa presiunii şi rezistenţei periferice asupra debitului de scurgere.

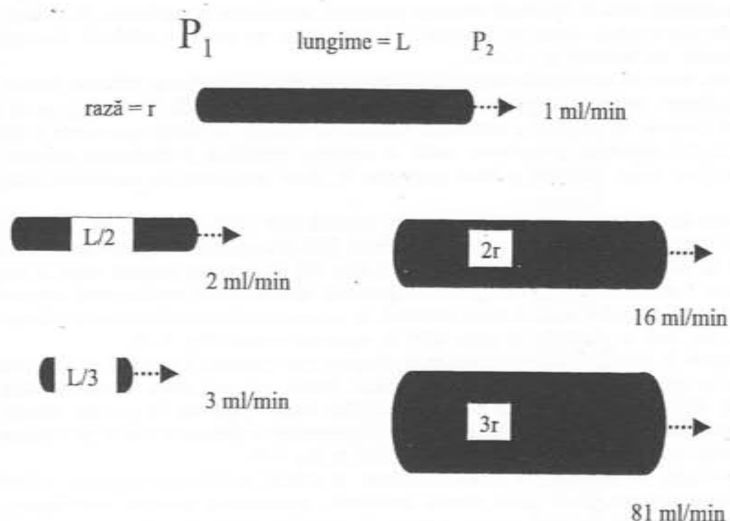


Fig. 7.6. Influența lungimii și a razei vasului asupra rezistenței la curgere și efectul asupra debitului în aceleași condiții de presiune.

vasele sanguine este determinată de doi principali factori: (1) diferența de presiune dintre cele două extremități ale vasului (P_1 și P_2), ca forță de împingere și deplasare a sângelui din teritoriul cu presiune înaltă spre cel cu presiune joasă; (2) rezistența pe care vasele o opun scurgerii lichidiene.

Relația dintre presiune, rezistență și debit sanguin este ilustrată în fig. 7.5.

Cu cât gradientul de presiune va fi mai mare, cu atât debitul va fi mai mare. Rezistența, la rândul ei, depinde de diametrul și lungimea vasului, pe de o parte, și de vâscozitatea lichidului de scurgere, pe de altă parte.

Fenomenul de deplasare a sângelui în sistemul vascular fiind supus legilor hidrodinamicii din fizica clasică, debitul sanguin (D) este direct proporțional cu diferența de presiune (P) și invers proporțional cu rezistența (R), după formula: $D = \frac{R}{P}$.

Diferența de presiune se realizează în cazul circulației arteriale cu participarea a trei factori: cardiac, vascular și sanguin.

Factorul cardiac este reprezentat de volumul bătaie (70 ml) și, respectiv, debitul cardiac (5–6 litri), care depind de *forța de contracție a inimii, întoarcerea venoasă* și *frecvența cardiacă*. Modificarea unuia din acești trei termeni atrage după sine variații în plus sau în minus ale debitului cardiac, cu răsunetul corespunzător asupra presiunii cu care sângele circulă prin artere, așa cum se va vedea în continuare.

Factorul vascular, dependent de elasticitatea și motricitatea vaselor, constituie ceea ce în termeni consacrați poartă numele de rezistență periferică. Aceasta privește în mod predominant arterele terminale și arteriolele și, în mai mică măsură, teritoriul capilar și venulele.

Rezistența vasculară, așa cum am arătat, este în funcție de lungimea și diametrul vasului, precum și de vâscozitatea sângelui: cu cât un vas este mai lung, cu atât rezistența sa este mai mare și debitul de scurgere, devine mai mic și invers. Influența lungimii vasului asupra debitului de scurgere este prezentată în fig. 7.6.

Cum lungimea vaselor rămâne aceeași, modificările de diametru reprezintă principalul factor de variație a rezistenței periferice. Creșterea diametrului, determinând scăderea rezistenței periferice, se

însoțește de valori crescute ale debitului de scurgere. Fenomene inverse, de scădere a fluxului sanguin, se vor produce ca urmare a creșterii rezistenței periferice, indusă de reducerea diametrului vascular.

Rezistența la flux poate fi calculată în funcție de debitul sanguin local și diferența de presiune din vasul respectiv și exprimată în unități de rezistență periferică (URP).

Rezistența periferică totală are valoarea medie de 1 URP, cu variații în plus sau în minus între 0,2 și 5 URP; rezistența pulmonară totală este doar de 0,14 URP, cu variații între 0,04 și 1 URP.

Conform legii lui Poiseuille, debitul de curgere prin tuburi liniare este invers proporțional cu lungimea tubului (L) și vâscozitatea lichidului (η) și proporțional cu diferența de presiune ($P = P_1 - P_2$) și puterea a patra a razei; $D = P\pi r^4/8\eta L$ (vezi fig. 7.6). Altfel spus, rezistența la curgere este proporțională cu lungimea vasului și vâscozitatea lichidului și invers proporțională cu r^4; $R = 8\eta l/\pi r^4$.

Faptul este ușor de înțeles dacă se ține seama că volumul și viteza de scurgere a lichidului circulant cresc în proporție geometrică, odată cu creșterea suprafeței de secțiune a vasului, ca urmare a reducerii rezistenței create de fricțiunea straturilor laminare ale undei lichidiene de pereții vasculari.

Fenomenul de creștere a debitului de sânge dintr-un vas în funcție de diametrul acestuia poartă numele de conductanță.

Conductanța, ca reciprocă a rezistenței vasculare, crește, în condițiile unei presiuni date, proporțional cu diametrul vasului multiplicat de patru ori. Simpla dublare a diametrului determină creșterea de 16 ori a debitului, în condițiile creșterii diametrului vascular de patru ori, debitul de scurgere va crește de 256 de ori, așa cum se poate vedea în fig. 7.7.

Fenomene inverse, de reducere până la suprimare a fluxului sanguin, se vor produce în cazul reducerii progresive a diametrului vascular.

Așadar, mici variații ale diametrului vaselor sunt capabile să determine importante modificări în plus sau în minus ale debitului de scurgere, ca urmare a influențării conductanței vasculare.

Complianța sau *capacitanța*, spre deosebire de *conductanță*, se referă la efectele presiunii asupra distensibilității și volumelor vasculare. Vasele sanguine, fiind distensibile, vor suferi modificări semnificative nu numai ale diametrului, ci și ale volumului lor, ori de câte ori vor apărea variații într-un sens sau altul ale presiunii intravasculare.

Complianța se definește pentru o incintă (vas) ca raport între variația de volum și variația de presiune ($C = \Delta V/\Delta P$), adică panta curbei de variație a presiunii în funcție de volum. Elastanța este inversul complianței, adică panta curbei volum – presiune, analog relației lungime – forță (vezi această relație pentru mușchiul striat și diagrama volum – presiune pentru ventriculul stâng). Așadar, un vas compliant poate primi volume mari de lichid, cu modificări mici de presiune, deoarece peretele său este „moale", distensibil, distensia prin volum determinând apariția unei tensiuni mecanice parietale modeste. Ca efect al legii Laplace, aceasta determină o presiune statică modestă a lichidului din interior; pentru o secțiune circulară tensiunea parietală (T) este proporțională cu presiunea luminală (p) și cu inversul razei ($T = P/2R$).

Dacă se raportează complianța la volumul inițial, se obține distensibilitatea, sau complianța unitară ($C_0 = C/V_0$), care este o caracteristică a materialului parietal, în timp ce complianța (totală) este un parametru al vasului în întregime.

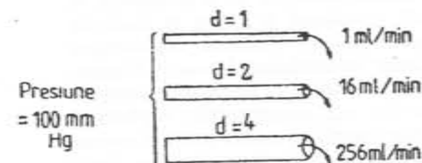


Fig. 7.7. Influența diametrului (d) asupra debitului de scurgere.

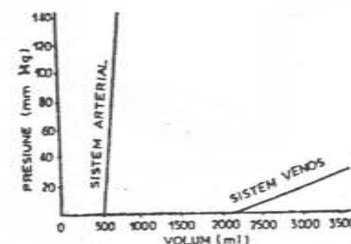


Fig. 7.8. Curba volum-presiune a sistemelor arterial și venos.

În funcție de gradul de distensibilitate și volumul unui vas se poate calcula complianța acestuia. Produsul dintre cele două variabile reprezintă distensibilitatea maximă sau complianța vasculară. Cum venele sunt de 6–8 ori mai distensibile decât arterele și au un volum de trei ori mai mare decât acestea, complianța venoasă este de aproximativ 24 de ori mai mare decât a arterelor. Datorită acestui fapt, modificările de presiune vor influența într-o măsură mult mai mare complianța venoasă decât pe cea arterială. Mai exact, creșterea presiunii dependentă de volum va fi de 24 mmHg în artere pentru fiecare mmHg din teritoriul venos. Venele, fiind capabile să stocheze mari cantități de sânge fără modificări importante ale presiunii venoase, sunt denumite și arii de depozit ale circulației. La nivelul acestora se găsesc 2 500–2 800 ml de sânge, în timp ce arborele arterial conține doar 700–750 ml de sânge.

Curba volum-presiune la nivelul segmentelor arterial și venos ale arborelui vascular este redată în fig. 7.8.

Atât stimularea, cât și inhibiția simpatică, modificând tonusul musculaturii netede vasculare, influențează curbele respective cu răsunet corespunzător asupra fluxului sanguin dintr-un anumit teritoriu, în vederea depozitării sau deplasării sângelui în alte sectoare ale organismului. Ca exemplu se poate da creșterea tonusului simpatic în teritoriul venos din timpul hemoragiilor pentru a reduce dimensiunile sistemului vascular și a menține funcția circulatorie în limite mai mult sau mai puțin normale.

Complianța întârziată a vaselor, sau *relaxarea de întindere*, constă în pierderea unei părți din presiunea intravasculară după o perioadă de câteva minute de la întinderea progresivă a peretelui vascular. Fenomenul apare mai slab în artere și mai evident în teritoriul venos în urma distensiei elastice a venelor ori de câte ori volumul sanguin crește. Dacă se înregistrează presiunea intravasculară dintr-un segment de venă închis la ambele capete, introducerea unei noi cantități de sânge va determina creșterea presiunii, urmată de tendința la revenire a acesteia fără modificarea volumului. Complianța întârziată funcționează și în sens invers, dacă volumul sanguin scade în urma unor hemoragii. Restabilirea parțială a presiunii cu ajutorul complianței întârziate este ilustrată în fig. 7.9.

La baza complianței întârziate stau procese fizico-chimice de rearanjare a legăturilor existente între filamentele de actină și miozină, care permit glisarea lentă a acestora, revenirea parțială la poziția inițială și reducerea stării de tensiune parietală. În felul acesta, variațiile de complianță vasculară devin mijloace eficiente prin care vasele se adaptează la diversele condiții de suprasolicitare locală și generală a funcției circulatorii fără consecințe brutale asupra presiunii sanguine (efectul Bayliss).

Factorul sanguin de influențare a hemodinamicii este reprezentat de către vâscozitate, pe de o parte, și de volumul de sânge circulant, pe de altă parte.

Vâscozitatea, dependentă mai mult de prezența elementelor figurate suspendate în plasmă și mai puțin de conținutul în proteine a acesteia, constituie unul din principalii factori determinanți ai rezistenței periferice, alături de lungimea și diametrul vaselor. Ilustrativ din acest punct de vedere este faptul că vâscozitatea plasmei apare doar de 1,2—1,3 ori mai mare decât a apei, iar aceea a sângelui este de 2,4 ori mai crescută decât a plasmei.

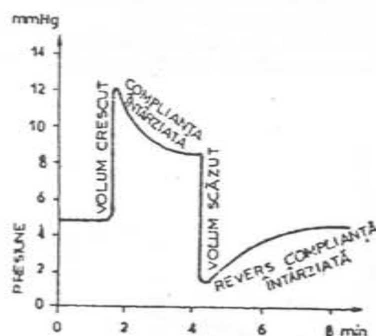


Fig. 7.9. Efectul presiunii intravasculare asupra complianței.

Principalul factor de producere și menținere a vâscozității este raportul eritro-plasmatic (hematocrit). Acesta reprezintă valori mai ridicate în vasele mari decât în cele cu diametrul mic, cum sunt arteriolele, capilarele și venulele. La aceasta se adaugă tendința hematiilor de a se acumula în zona axială, centrală, a coloanei de sânge, în condițiile normale ale scurgerii laminare. Creșterea concentrației globulelor roșii din sânge, intensificând procesul de fricțiune dintre acestea și pereții vasculari, se însoțește de creșterea rezistenței periferice. De aici, efortul cardiac suplimentar pentru a asigura un flux sanguin adecvat la periferie, precum al pacienților cu poliglobulie hipoxică de altitudine. Însăși capacitatea limitată de deformare a hematiilor la nivelul capilarelor poate interveni ca factor de creștere a rezistenței la flux și de reducere a vitezei de circulație în teritoriul arteriolo-capilar. Peste 70% din rezistența periferică totală se

datorește de altfel rezistenței mari de la nivelul arterelor terminale, arteriolelor și capilarelor. În anemii, din contră, numărul hematiilor scăzând, viteza de circulație a sângelui crește, ca urmare a reducerii vâscozității, iar presiunea sanguină are tendință la scădere.

Volumul sanguin intervine cu rol determinant în asigurarea umplerii diastolice și debitului sistolic, pe de o parte, și în menținerea presiunii sanguine statice la o valoare ușor pozitivă (6–10 mmHg), pe de altă parte. Corespunzând gradului de umplere a sistemului vascular în absența activității contractile a inimii, presiunea sanguină statică, denumită și presiunea medie de umplere, contribuie la deplasarea sângelui din sistemul venos spre atriul drept, afectând indirect cantitatea de sânge propulsată de ventriculul stâng în marea circulație.

Arterele, ca vase de rezistență, conțin doar 18% din volumul total (15% în artere, 3% în arteriole), sistemul venos, fiind teritoriul de capacitanță, stochează până la 75% din volumul sanguin. Capilarele, deși prezintă o suprafață de secțiune enormă, fiind scurte, conțin doar 7% din volumul sanguin total. În timpul fiecărei bătăi cardiace, o parte din volumul sanguin este propulsat spre teritoriul capilar, după care revine pe cale venoasă în sectorul arterial al marii și micii circulații, în vederea reluării ciclului. Contrar volumului, rezistența vasculară este dată în proporție de peste 65% de teritoriul arterial (fig. 7.10).

Tipul de scurgere. În condiții fiziologice, scurgerea sângelui este laminară și paralelă cu axul vasului atât timp cât acesta se prezintă ca un tub cilindric rectiliniu. Viteza este mai mare în centrul decât la periferia coloanei de sânge, datorită aderenței stratului lichidian vâscos periferic de peretele tubului de scurgere și frecării păturilor lichidiene concentrice. Distribuția parabolică a diferitelor viteze de scurgere pe o secțiune longitudinală cu un maximum axial este prezentată în fig. 7.11.

Datorită vitezei mari de deplasare a undei lichidiene, la nivelul suprafețelor rugoase, cudurilor, stenozelor sau anevrismelor, scurgerea poate deveni turbulentă, determinând apariția unor *sufluri*, ca manifestare stetacustică vasculară. În astfel de cazuri, particulele lichidiene nu se mai deplasează paralel cu axul vasului, ci sunt orientate perpendicular, dând naștere unor adevărate vârtejuri, care reduc viteza de deplasare a sângelui, așa cum se poate vedea în figură. Tipul de scurgere poate fi apreciat în funcție de numărul (indicele) Reynold, cu valoare normală sub 2 000.

Tendința de apariție a turbulenței se exprimă ca Re = vdρ/η (număr Reynold), unde v este viteza de curgere, d este diametrul, ρ este densitatea, iar η este coeficientul de vâscozitate. Pentru Re >2000 curgerea devine turbulentă chiar în tuburi netede drepte.

O turbulență tranzitorie evidențiată de creșterea numărului Reynold (raportul între viteza de scurgere și vâscozitate) peste 2 000 se constată frecvent în partea proximală a aortei și arterelor pulmonare în timpul perioadei de ejecție. Dacă viteza de scurgere crește (cum este cazul eforturilor fizice) sau vâscozitatea scade (în anemii), turbulența poate apărea în toate arterele mari.

Așa cum s-a arătat la început, la același debit volumic viteza de curgere crește proporțional cu scăderea calibrului tubular, prin însăși natura fizică a acestor parametri. În sistemul vascular apare un pseudo-paradox, în sensul faptului că viteza de curgere scade spre periferie. Evident, aceasta se datorează

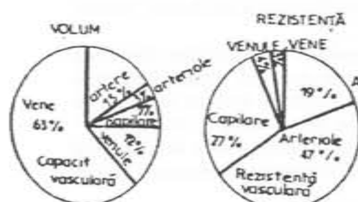


Fig. 7.10. Volumul și rezistența la flux în circulația sistemică.

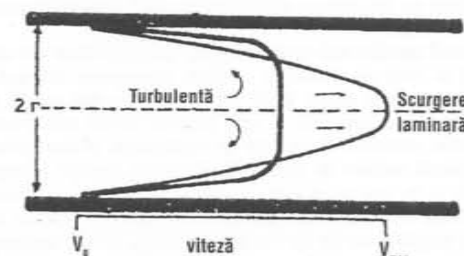


Fig. 7.11. Scurgerea laminară și turbulentă. 2r, diametrul vasului.

faptului că debitul total (debitul cardiac) este condus spre periferie printr-o secțiune transversală totală din ce în ce mai mare (adică printr-un număr foarte mare de vase mai înguste), astfel că viteza de curgere în arterele mici este mai mică decât în cele mari; ramificarea intensă supra-compensează îngustarea. Din cauza fluxului discontinuu, viteza prezintă, de asemenea, o valoare mai ridicată în timpul sistolei decât al diastolei, mai ales în aortă și arterele mari. Dacă în sistolă deplasarea sângelui se realizează la nivelul aortei cu o viteză de 0,4–0,5 m/s, în timpul diastolei aceasta scade până la 0,2 m/s. Atât viteza de scurgere sistolică, cât și cea diastolică, denumită și viteză medie a fluxului, suferă importante modificări în plus sau în minus în funcție de forța de contracție a inimii, gradientul de presiune și debitul cardiac.

Cel de al doilea factor important de influențare a vitezei de deplasare a sângelui prin sistemul vascular este reprezentat de suprafața de secțiune a vaselor. Între scurgere și suprafața de secțiune a unui vas oarecare există relații de proporționalitate inversă. Viteza de scurgere scade progresiv pe măsură ce sângele ajunge la nivelul arterelor terminale și arteriolelor, atingând valoarea cea mai joasă de 0,3 mm/s la nivelul capilarelor (de o mie de ori mai mică decât în aortă). Datorită suprafeței mari de secțiune, timpul de trecere a sângelui printr-un capilar de lungime medie (0,5–1 mm) este de aproximativ 2,5 s. Relația dintre suprafața de secțiune totală, presiune și viteza de scurgere este prezentată în fig. 7.12.

Scăderea vitezei de scurgere este liniară în vasele ce au calibrul uniform și bruscă în cazul vaselor ce au calibrul neuniform, așa cum demonstrează clasica experiență a lui Bernouilli (fig. 7.13).

Vasele sanguine fiind conducte cu calibrul neuniform, presiunea și scurgerea nu scad liniar, ci relativ brusc, cea mai brutală scădere producându-se la nivelul teritoriului arteriolo-capilar.

Rezistența mare a acestuia, reducând atât presiunea, cât și viteza de scurgere a sângelui, de aproape 1 000 de ori, asigură timpul necesar schimbărilor lichidiene și nutritive dintre sânge și țesuturi.

Debitele de scurgere variază mult de la un organ la altul, precum și de la starea de repaus la cea de activitate. De la cei 5–6 litri de sânge, care reprezintă debitul cardiac de repaus, se poate ajunge la 20–30 de litri în condiții de efort. Distribuția sângelui în cele două situații este schematizată în (fig. 7.14).

De remarcat că în timp ce organele abdominale prezintă o scădere a debitului sanguin în condiții de efort intens, inima, musculatura scheletului și pielea primesc cantități mult mai mari de sânge în unitatea de timp, pe seama creșterii vitezei de circulație și a deplasării unei importante părți din masa sanguină spre organele hiperactive.

Metodele de determinare a cantității de sânge care trece printr-un punct oarecare al arborelui vascular sunt numeroase, începând cu tehnicile sângerânde clasice, bazate pe utilizarea rotametrelor, hemodromometrelor și traductoarelor electromecanice racordate la vasul respectiv și sfârșind cu metodele nesângerânde, pletismografice, debitmetrice și electromagnetice moderne. De o mare fidelitate sunt debitmetrul electromagnetic și debitmetrul ultrasonic Doppler. Acestea sunt capabile să înregistreze și variațiile fluxmetrice pulsatile mici și rapide.

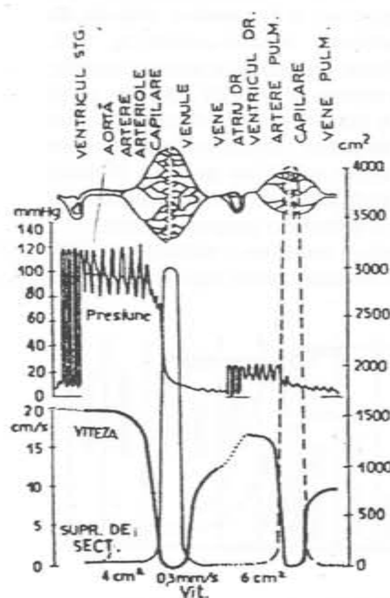


Fig. 7.12. Relațiile dintre presiune, suprafața de secțiune și viteza de scurgere.

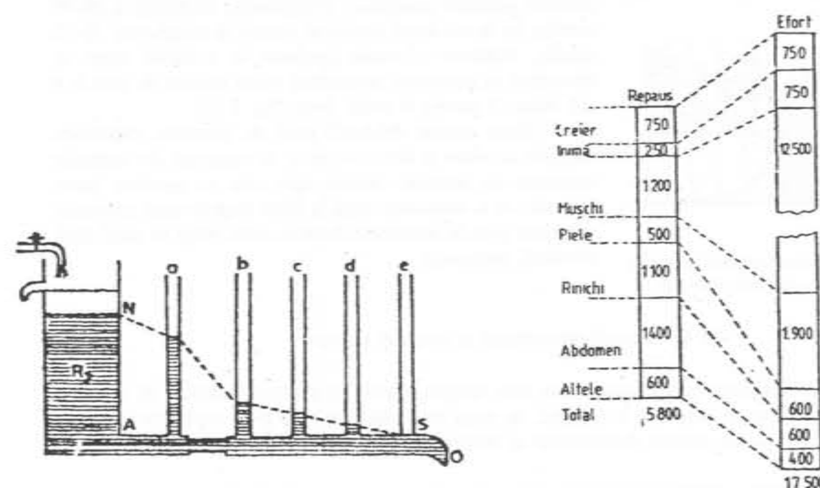


Fig. 7.13. Scăderea presiunii și vitezei de scurgere prin conducte cu calibru neuniform. R_2, rezervor, a, b, c, d, e, conducte cu calibru uniform; între a și b, calibru îngustat.

Fig. 7.14. Distribuția sângelui în repaus și efort.

7.3.2. PRESIUNEA ARTERIALĂ

Sângele circulă în arterele mari sub o presiune, numită presiune arterială, care prezintă fluctuații în cursul ciclului cardiac, precum și alte oscilații fiziologice. Conform legii Laplace, în peretele arterial ia naștere o tensiune mecanică ($T = P/2r$). Această tensiune parietală este, din punct de vedere fizic, o forță și nu trebuie confundată cu așa-numita tensiune „arterială", ce reprezintă o altă denumire pentru presiunea arterială (tradițională, destul de uzuală în diverse limbi, dar imperfectă științific), legată istoric și de determinarea presiunii arteriale în mod indirect, cu ajutorul aparatului numit tensiometru (vezi subcapitolul 7.3.2.2).

Arterele fiind distensibile, pomparea ritmică a sângelui este pulsatilă și fluctuantă, cu presiune mai mare în timpul sistolei decât al diastolei. La nivelul arterelor mari și mijlocii, de exemplu, presiunea arterială atinge valori de 120–140 mmHg în timpul sistolei și de 70–90 mmHg în diastolă, cu o medie de aproximativ 100 mmHg. Regimul de presiune înaltă din sistemul arterial reprezintă astfel rezervorul permanent de presiune hidrostatică ce asigură forța necesară de propulsie și deplasare continuă a masei sanguine spre teritoriul de schimb arteriolo-capilar al microcirculației.

Atât presiunea sistolo-diastolică, cât și presiunea arterială medie scad progresiv pe măsură ce sângele ajunge la nivelul vaselor cu diametru din ce în ce mai mic datorită rezistenței periferice crescânde. Scăderea presiunii în fiecare segment al arborelui vascular este direct proporțională cu rezistența periferică a segmentului respectiv.

Arteriolele, prezentând rezistența vasculară cea mai mare, produc scăderea cu aproximativ 50% a presiunii sanguine. La nivelul acestora, presiunea arterială medie scade la 50–55 mmHg, pentru ca în

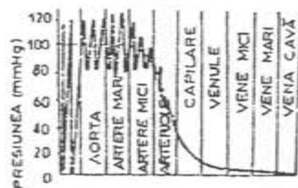


Fig. 7.15. Presiunea sanguină în diferite sectoare ale circulației sistemice.

sectorul proximal (arteriolar) al capilarelor să ajungă la 30–35 mmHg, iar în cel distal (capilarul venos) să atingă doar 10–12 mmHg. Scăderea presiunii continuă în teritoriul venos al circulației de întoarcere, prezentând valori minime de până la 0 sau chiar –2 mmHg în atriul drept (fig. 7.15).

Grație acestor diferențe mari de presiune, deplasarea sângelui cu viteze și debite variabile se realizează din teritoriile vasculare cu presiuni ridicate spre cele cu presiuni joase, respectiv de la ventriculul stâng la atriul drept în cazul circulației sistemice și de la ventriculul drept la atriul stâng în cazul micii circulații, pulmonare.

7.3.2.1. Factorii determinanți ai presiunii arteriale

Așa cum s-a menționat deja, presiunea cu care sângele circulă în segmentul arterial al arborelui vascular depinde de forța de propulsie a cordului, de masa sanguină circulantă și de rezistența vasculară periferică. În mod schematic, factorii determinanți ai presiunii arteriale pot fi împărțiți în factori fizici și factori fiziologici.

Din prima categorie, a factorilor fizici, fac parte volumul sanguin și structurile elastice ale sistemului arterial.

La rândul lor, factorii fiziologici sunt reprezentați de volumul bătaie, frecvența cardiacă, debitul cardiac și rezistența periferică. Factorii fiziologici acționând prin intermediul unuia sau ambilor factori fizici, forța generată de cord în timpul contracției ventriculare va fi întreținută de elasticitatea arterelor mari (complianța arterială) și reglată de rezistența periferică a vaselor mici.

Inima, ca organ propulsor, intervine prin debitul cardiac, dependent, la rândul său, de forța contractilă a miocardului, de frecvența cardiacă și de întoarcerea venoasă. Cu cât umplerea diastolică este mai bună, cu atât forța de contracție va fi mai mare și debitul sistolic mai crescut, cu răsunet corespunzător asupra debitului cardiac și presiunii arteriale.

Scăderea forței de contracție a inimii în insuficiența cardiacă, reducând debitul bătaie, va predispune la hipotensiune, paralel cu tulburarea hemodinamicii circulatorii.

Creșterea debitului cardiac produs de efort sau tahicardia emotivă predispun, din contră, la hipertensiune arterială.

La rândul său, întoarcerea venoasă, asigurând umplerea diastolică, deține un rol important în producerea variațiilor de debit sistolic și, prin intermediul acestuia, ale presiunii sanguine sistolo-diastolice. Cu cât întoarcerea venoasă va fi mai mare, cu atât umplerea diastolică și cantitatea de sânge propulsat în timpul sistolei în sistemul arterial vor fi mai crescute și presiunea diferențială sistolo-diastolică (presiunea pulsului) mai amplă. Amplitudinea presiunii pulsului depinde și de complianța (distensibilitatea maximă) sistemului arterial. Cu cât complianța va fi mai mare, cu atât creșterea presiunii sub influența volumului bătaie va fi mai mică. Scăderea complianței arteriale la vârstnici de cauză aterosclerotică se însoțește de regulă atât de suprasolicitarea cordului, cât și de creșterea presiunii pulsului.

Timpul de ejecție a sângelui din cord în vasele mari afectează, de asemenea, presiunea pulsatilă arterială. În timp ce ejecția rapidă cauzează creșterea presiunii pulsului, propulsia lentă a aceluiași volum de sânge în aortă va determina variații mai mici ale presiunii diferențiale sistolo-diastolice.

În sfârșit, conductele vasculare pot modifica volumul bătaie în funcție de cantitatea de sânge care a trecut din artere în vene, ca factor important al întoarcerii venoase și umplerii diastolice.

Așadar, factorii care afectează presiunea arterială prin intermediul pompei cardiace sunt multipli, începând cu forța și frecvența de contracție a inimii și sfârșind cu întoarcerea venoasă și calitatea peretelui vascular.

Rezistența conductelor vasculare reprezintă cel de al doilea factor determinant al presiunii arteriale. Depinzând de diametrul vaselor și de elasticitatea și vasomotricitatea acestora, forța oponentă a aortei și vaselor mari este neglijabilă. Rezistența crește considerabil la nivelul arterelor terminale, arteriolelor și, într-o măsură mai mică, în capilare și venule. Ansamblul acestora constituie vasele de rezistență. Cea mai mare rezistență la flux o prezintă însă regiunea precapilară, cu lumen arteriolar mic și perete muscular bine reprezentat (fig. 7.16).

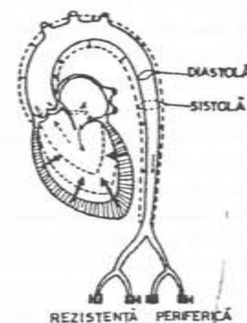


Fig. 7.16. Rezistența la flux a arborelui vascular arterial.

Aceasta conferă aproape 50% din rezistența întregului arbore vascular, datorită suprafeței mari de contact și vasomotricității intense, întreținută pe cale neuro-umorală multiplă. Orice modificare a tonusului arteriolar va determina variații ale irigației sanguine locale cu răsunet tensional adeseori general. În cazul unei vasoconstricții arteriolare de natură simpatică, de exemplu, presiunea sanguină va prezenta valori mai ridicate în segmentul vascular dinaintea locului de îngustare a vaselor, ca urmare a reducerii patului vascular general, și un nivel mai scăzut dedesubtul acestuia. Fenomenul invers, de scădere a presiunii sanguine, va apărea în condițiile reducerii rezistenței periferice arteriolare, determinate de diminuarea tonusului simpatic. Concomitent cu tendința la hipertensiune sau hipotensiune, în primul caz se vor produce tulburări ale irigației periferice de tip ischemic, iar în cel de al doilea caz, vasodilatație arteriolo-capilară (fig. 7.17).

Lichidul circulant din arborele vascular este cel de al treilea factor determinant al presiunii arteriale. El participă la realizarea și menținerea presiunii arteriale în limite normale pe două căi principale: prima este reprezentată de masa sanguină circulantă, iar cea de a doua, de către vâscozitatea sângelui. De masa sanguină circulantă depind atât încărcarea patului vascular, cât și întoarcerea venoasă, umplerea diastolică și volumul sistolic, care, în funcție de frecvență, asigură debitul cardiac normal sau patologic. Creșterea volumului circulant din cazul retenției sau ingestiei mari de lichide predispune la hipertensiune arterială, iar scăderea masei sanguine prin hemoragii atrage după sine tendința la prăbușire a presiunii arteriale.

Implicațiile presionale ale vâscozității sângelui ca factor sanguin de modificare a rezistenței vasculare periferice au fost menționate anterior. Procesul de fricțiune dintre elementele seriei roșii ale sângelui și pereții arterelor contribuie la realizarea forței oponente și rezistenței crescute la flux din teritoriul vaselor de calibru mic, cu consecințe importante asupra presiunii sanguine generale. Ca exemplu poate fi reamintită tendința la hipertensiune a subiecților cu poliglobulie hipoxică de cauză normală (altitudine) sau patologică.

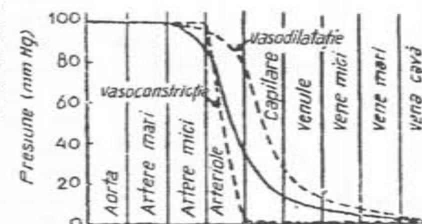


Fig. 7.17. Efectele vasoconstricției și vasodilatației asupra variațiilor presiunii în diferite segmente vasculare.

7.3.2.2. Metode de determinare a presiunii arteriale

Atât presiunea sanguină sistolică, cât și cea diastolică sunt ușor de determinat fie prin metode directe, fie cu ajutorul metodelor indirecte.

Metodele directe (intravasculare) necesită introducerea unei canule sau cateter în arteră, venă sau

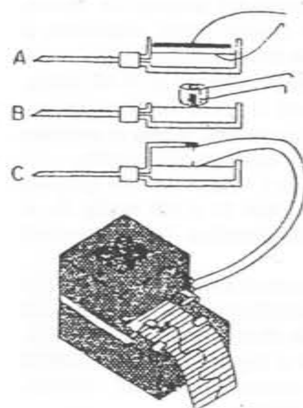


Fig. 7.18. Traductoare electronice de înregistrare a presiunii sanguine.

inimă și conectarea acesteia la un sistem de măsurare și înregistrare a presiunii sistolo-diastolice.

Acest sistem poate fi clasicul manometru cu mercur prevăzut cu flotor în vederea înregistrării sângerânde a presiunii sanguine sau a unuia din cele trei principale tipuri de traductori electronici de înregistrare rapidă a variațiilor presionale sistolo-diastolice (fig. 7.18). Având la bază modificarea capacitanței (A), inductanței (B) sau rezistenței (C) unei fine membrane metalice plasate în circuit, traductoarele respective convertesc presiunea coloanei de sânge în semnal electric, care se înregistrează apoi pe hârtie fotosensibilă sau cu cerneală. Folosirea traductoarelor electronice evită inerția manometrelor cu mercur, permițând înregistrarea fidelă a variațiilor presionale de foarte scurtă durată (de peste 100 de cicli pe secundă). Unul din cele mai cunoscute traductoare utilizate la înregistrarea presiunilor vasculare sau intracavitare este elementul Statham.

Înregistrarea presiunii arteriale cu oricare din metodele sângerânde evidențiază trei tipuri de unde pe curba presională:

- oscilații de ordinul I, de origine cardiacă, determinate de expansiunea ritmică a pereților arteriali produsă de activitatea pulsatilă a inimii;
- oscilații de ordinul II, sau de tip respirator, caracterizate prin tendința la creștere a undelor cardiace sistolo-diastolice în timpul inspirului, urmată de revenire la nivelul inițial în expir. Frecvența oscilațiilor de origine respiratorie este aceea a respirației, de 12–16 cicluri pe minut în condiții de repaus și se datorește relațiilor intercentrale bulbare de vecinătate dintre centrii respiratori și cardioacceleratori;
- oscilații de ordinul III, sau vasomotorii, descrise de Traube-Hering-Meyer, cu frecvență mult mai joasă, doar de 2–3 pe minut. La baza undelor vasomotorii stau variații ale excitabilității centrilor vasomotori din bulb, cu rol important în menținerea tonusului vascular normal. Amplitudinea lor crește în cazurile de ischemie a centrilor vasomotori și diminuează odată cu ameliorarea suferinței nervoase centrale provocate de deficitul de oxigen, substanțe nutritive etc. Durata undelor vasomotorii este de cel puțin 10 s, iar intervalul dintre acestea variază în jurul a 25 s.

Metodele indirecte, utilizate curent în practica medicală, au la bază principiul realizării forței oponente cu valoare cunoscută, cu ajutorul unei manșete pneumatice, forță necesară colabării vasului respectiv și scăderii progresive a acesteia până la apariția undelor pulsatile sistolo-diastolice.

Valoarea presiunii cu care sângele circulă în sistemul arterial se poate aprecia palpatoriu, ascultatoriu sau oscilometric.

Metoda palpatorie, introdusă de Riva-Rocci (1897), permite măsurarea numai a presiunii sistolice prin perceperea pulsului la una din arterele situate sub locul de aplicare a manșetei. Fiind limitată la semnalul pulsatil sistolic, metoda prezintă dezavantajul că nu oferă informații asupra valorilor presiunii diastolice.

Metoda ascultatorie, introdusă de Korotkof (1905) și perfecționată de Vaquez-Laubry, asigură determinarea atât a presiunii sistolice, cât și a celei diastolice, în funcție de caracteristicile zgomotelor ce pot fi percepute cu ajutorul unui stetoscop plasat sub manșeta pneumatică la nivelul brațului. Acestea se datoresc scurgerii turbulente de sub manșetă, unde lumenul arterei este mai mic. Primul zgomot fin apărut în timpul decomprimării progresive a manșetei, denumit de Korotkof ton arterial, corespunde presiunii sistolice (maxime), care, depășind forța oponentă din manșetă, forțează sângele să se deplaseze prin regiunea comprimată. Pe măsură ce presiunea din manșetă se reduce, primul zgomot devine tot mai puternic, suflant, pentru ca apoi să scadă în intensitate până la dispariție. Uneori, tonul arterial inițial este urmat de un „gol" ascultatoriu, după care continuă zgomotul suflant vibratoriu de intensitate descrescândă.

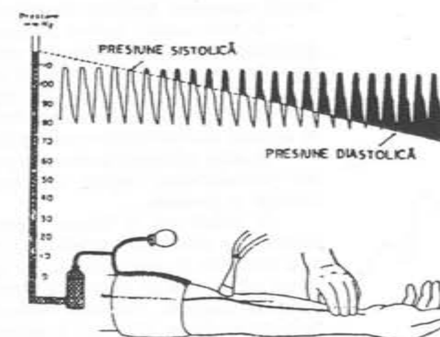


Fig. 7.19. Măsurarea sfigmomanometrică a presiunii arteriale cu metoda palpatorie și cea ascultatorie.

Presiunea diastolică corespunde presiunii din manșetă, atinsă în momentul în care intensitatea zgomotului a scăzut brusc, devenind slab și asurzit (fig. 7.19).

Citirea presiunilor constatate se face pe sfigmomanometrul cu Hg sau cu capsulă aneroidă (cu cadran), conectat la manșeta pneumatică. Exprimarea valorilor obținute este de regulă în mmHg sau kPa (kilopascali). La 1 mmHg corespund 0,133 kPa. Presiunea sistolo-diastolică de 120/70 mmHg este egală cu 16/9,3 kPa. Unei presiuni sistolo-diastolice de 140/90 mmHg îi corespund 19/12 kPa. Aparatele moderne de măsurare a presiunii arteriale cu metoda ascultatorie, deși au crescut considerabil acuratețea metodei, determinarea impune unele măsuri de precauție, cum sunt poziția atât culcat, cât și în picioare a subiectului, brațul relaxat, la nivelul cordului, repetarea de cel puțin două ori a determinării în fiecare poziție etc.

Metoda oscilometrică, imaginată de Pachon, se bazează pe observația făcută anterior de Marey că pulsul arterial prezintă oscilații maxime la presiunea medie. Cum debitul de scurgere a sângelui depinde de nivelul presiunii mijlocii, metoda oscilometrică prezintă avantajul că oferă informații și asupra fluxului sanguin din teritoriul vascular respectiv. Spre deosebire de metoda ascultatorie, care permite determinarea presiunilor sistolică și diastolică, metoda oscilometrică oferă indicații și asupra presiunii medii, denumită și indice oscilometric.

Oscilometrul conceput de Pachon, fiind prevăzut atât cu un manometru de măsurare a presiunii realizate în manșetă, cât și cu o capsulă aneroidă ce indică în paralel amplitudinea oscilațiilor sistolo-diastolice, dă posibilitatea determinării presiunilor sistolice, diastolice și medii în funcție de amplitudinea acestor oscilații. Cât timp presiunea de colabare din manșetă depășește presiunea sistolică a vasului subiacent, acul oscilometrului nu înregistrează nici un fel de oscilații. Primele oscilații de mică amplitudine sunt urmate de creșterea bruscă a acestora, corespunzând presiunii sistolice. Ele ating o amplitudine maximă de 85–100 mmHg corespunzătoare presiunii medii, sau indicelui oscilometric. Reducerea acestuia este semn de irigație deficitară, cu valoare diagnostică, terapeutică și prognostică deosebită în arterite, gangrenă etc. Oscilațiile maxime continuă cu unde sistolo-

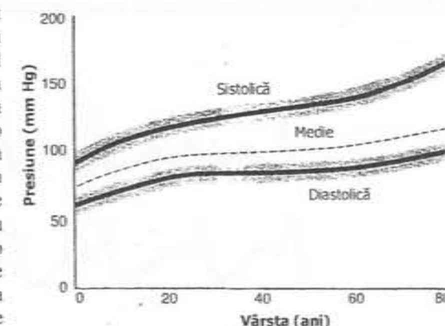


Fig. 7.20. Variații ale presiunii normale sistolo-diastolice și medii în funcție de vârstă.

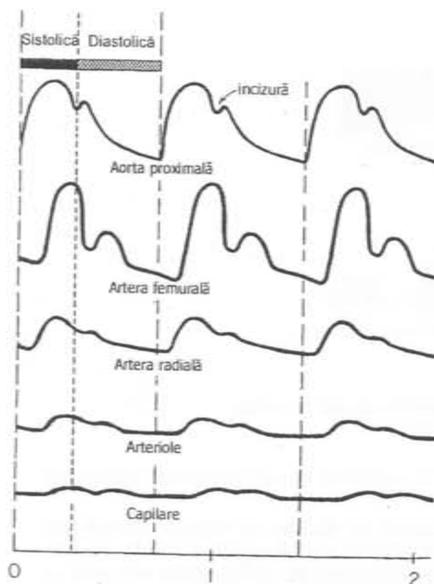


Fig. 7.21. Variaţii ale presiunii pulsului în funcţie de diametrul vasului.

diastolice de amplitudine descrescândă, a căror scădere bruscă corespunde presiunii diastolice (fig. 7.20).

În felul acesta, metoda oscilometrică permite determinarea nu numai a valorilor presionale sistolo-diastolice, ci şi stabilirea indicelui oscilometric, ca mijloc de investigaţie a circulaţiei periferice.

Înregistrări continue nesângerânde se pot realiza cu ajutorul metodei tensio-oscilografice (fig. 7.21).

Acestea utilizează traductoare pneumo-electrice sau piezoelectrice, cuplate cu înregistratoare de oscilaţie şi presiune.

În ultimii ani, se folosesc traductoare multiple prevăzute cu sisteme de amplificare şi printer pe calculator controlate de microprocesor. Cu ajutorul acestora se pot urmări simultan 4 sau chiar 6 parametri biologici (presiune sanguină, frecvenţa cardiacă, temperatură, frecvenţa respiraţiei, CO_2 etc.) la subiecţii monitorizaţi. Un asemenea sistem de monitorizare a ECG, frecvenţei cardiace şi presiunii arteriale sistolo-diastolice este prezentat în figura următoare (fig. 7.22).

7.3.2.3. **Tipuri de presiune arterială**

La nivelul arterelor mari şi mijlocii, presiunea arterială prezintă două principale componente:

- una constantă, dedesubtul căreia presiunea nu coboară şi care defineşte presiunea minimală din timpul diastolei generale;
- una variabilă, care ridică presiunea la o valoare maximală în timpul sistolei ventriculare.

După cum este măsurată în sistolă sau diastolă, se obţine presiunea sanguină sistolică şi presiunea diastolică.

Presiunea sistolică (maximă) este presiunea cu care sângele este propulsat în sistemul vascular arterial în timpul sistolei ventriculare. În sectorul arterial al marii circulaţii, valorile acesteia la adult ating 120–140 mmHg, în cazul arterelor mari şi mijlocii, pentru ca, la nivelul arterelor mici (metatarsiene, de exemplu), presiunea sistolică să coboare la 70–80 mmHg, iar în teritoriul capilar arterial să ajungă la 30–35 mmHg. Faptul se datoreşte, după cum s-a văzut, rezistenţei mari a teritoriului arteriolar, la nivelul căruia debitul pulsatil arterial este transformat în scurgere continuă capilară.

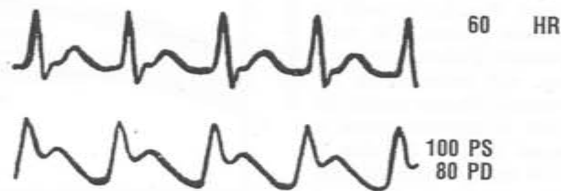


Fig. 7.22. Monitorizarea ECG şi a presiunii arteriale sistolo-diastolice.

Presiunea diastolică (minimă) este presiunea cu care sângele continuă să se deplaseze în arborele vascular arterial în timpul diastolei ventriculare. Valorile sale normale, reprezentând jumătate din valoarea presiunii sistolice plus unu, se datoresc închiderii valvulelor sigmoide la sfârşitul sistolei ventriculare şi împiedicării tendinţei la refluare a sângelui din aortă spre ventriculul stâng în timpul diastolei. În felul acesta se realizează evitarea prăbuşirii presiunii diastolice şi fixarea sa în jurul valorilor normale de 70–90 mmHg.

Spre deosebire de presiunea sistolo-diastolică cu care sângele circulă în marea circulaţie, regimul presional al micii circulaţii reprezintă doar a 5-a parte din valorile normale ale acesteia. În timp ce presiunea sistolică în artera pulmonară este de 25–28 mmHg, presiunea diastolică nu depăşeşte 8–10 mmHg.

Presiunea medie reprezintă media presiunilor sistolică şi diastolică, cu o valoare ceva mai apropiată de minimă decât de maximă. Mai exact, presiunea arterială medie variază între 95 şi 100 mmHg. Ea se calculează adăugând o treime din valoarea presiunii diferenţiale (sistolo-diastolice) la cifra presiunii minime.

Cu alte cuvinte, presiunea arterială medie este o medie ponderată a presiunii sistolice (P_s) şi diastolice (P_d), de forma $(2P_d + P_s)/3$, deoarece în cursul ciclului cardiac presiunea arterială este egală cu cea diastolică sau apropiată de aceasta pentru o perioadă aproape dublă faţă de cea în care se găseşte la valori mari, sistolice.

Presiunea medie, constituind fondul presional permanent de propulsie şi irigare a sângelui de la inimă spre ţesuturi, asigură irigaţia şi nutriţia tisulară. La vârstnici, odată cu reducerea elasticităţii vasculare, presiunea arterială medie are tendinţă la creştere şi apropiere de valorile maxime.

Presiunea diferenţială este reprezentată de diferenţa dintre presiunea sistolică şi cea diastolică. În condiţii normale, aceasta are o valoare de aproximativ 45–50 mmHg. Reflectând variaţiile presionale sistolo-diastolice, se mai numeşte şi *pulsul presiunii*. Contrar vitezei de deplasare a sângelui, care scade progresiv în teritoriul arterelor de calibru mic, pulsul presiunii rămâne la un nivel suficient de ridicat. Graţie intervenţiei valvulelor aortice, elasticităţii arteriale şi rezistenţei periferice, presiunea se menţine ridicată la începutul sistolei următoare.

După cum presiunea diferenţială are tendinţă la scădere sau creştere pe seama apropierii sau depărtării valorilor minimei de ale maximei, presiunea arterială poate fi de tip convergent sau divergent.

Presiunea convergentă este presiunea arterială cu minima crescută pe fondul unei maxime normale. În acest caz, presiunea minimă, depăşind 1/2+1 din valoarea maximei, va fi mai apropiată de presiunea sistolică. Asemenea situaţii se întâlnesc la persoanele surmenate, cu fenomene de simpatotonie constituţională sau la pacienţii cu boli de rinichi, al căror tonus vascular este crescut datorită hiperactivităţii sistemului renină-angiotensină.

Presiunea divergentă se caracterizează prin tendinţa la scădere a presiunii minime, diastolică, cu menţinerea presiunii sistolice în limite normale. Fenomenul se întâlneşte fie la sportivii vagotoni bine antrenaţi, fie la pacienţii cu insuficienţă aortică. În ambele cazuri, presiunea diferenţială creşte ca urmare a coborârii minimei sub valorile normale, în timp ce maxima rămâne practic nemodificată.

Presiunea exercitată de masa sanguină asupra pereţilor nu coboară la zero nici după oprirea cordului şi dispariţia oscilaţiilor sistolo-diastolice, ci rămâne uşor pozitivă, datorită unui oarecare grad de supraîncărcare a patului bazal.

7.3.2.4. **Manifestări periferice ale presiunii arteriale**

În afara fenomenelor presionale centrale de la nivelul pompei cardiace şi arterelor mari şi mijlocii, un interes teoretic şi practic deosebit prezintă manifestările periferice ale presiunii sanguine. Acestea sunt reprezentate de pulsul arterial şi de pulsul total sau volumetric.

Pulsul arterial constă în distensia pereţilor arteriali din timpul sistolei ventriculare, determinată de creşterea presiunii şi diametrului arterei comprimate pe un plan osos. Expansiunea ritmică a arterelor

periferice se datorește propagării cu viteză mare a undei vibratorii vasculare produse de expulzia sângelui sub presiune din inimă în vasele mari. Spre deosebire de viteza de deplasare a sângelui, care atinge în timpul sistolei ventriculare doar 0,4–0,5 m/s, unda pulsatilă arterială se propagă cu viteze de 4–6 m/s. Viteza undei pulsatile depinde de elasticitatea sistemului arterial.

Factorii care determină pulsul arterial țin de volumul bătaie al cordului și de complianța (distensibilitatea totală) a arterelor. Cu cât va fi mai crescut volumul sistolic, cu atât cantitatea de sânge propulsată în artere la fiecare bătaie va fi mai mare și, astfel, oscilațiile pulsatile sistolo-diastolice vor fi mai ample. Pe de altă parte, cu cât complianța sistemului arterial va fi mai mare, cu atât presiunea pulsatilă determinată de volumul de sânge pompat în artere va fi mai mică. În ultimă instanță, orice alterare circulatorie care afectează unul din acești doi factori (volum sistolic și complianță arterială) modifică și pulsul arterial sau presiunea pulsului (după autorii anglo-saxoni).

Dintre factorii modificatori ai volumului sistolic fac parte caracterul ejecției din cord, creșterea ritmului cardiac, scăderea rezistenței periferice și variațiile întoarcerii venoase. Ejecția rapidă, de exemplu, va determina o presiune a pulsului mai mare decât ejecția prelungită. La rândul său, creșterea frecvenței cardiace în condițiile unui debit cardiac constant va avea drept urmare scăderea volumului sistolic și a presiunii pulsului. În sfârșit, reducerea rezistenței periferice, permițând trecerea mai rapidă a sângelui din artere în vene, va determina, ca și creșterea întoarcerii venoase, o amplificare a presiunii pulsului.

În contrast cu multitudinea factorilor care pot modifica volumul sistolic, complianța vasculară este afectată numai în cazurile de alterare a distensibilității peretelui arterial la vârstnici și aterosclerotici în general.

Caracterele (calitățile) pulsului arterial pot fi apreciate palpatoriu sau înregistrate cu ajutorul sfigmografelor de diverse tipuri (pneumatice, manometrice, traductoare electromecanice, fotoelectrice etc.).

Prin simpla palpare a undei pulsatile de la nivelul unei artere superficiale se pot obține o serie de informații asupra stării normale sau patologice a sistemului cardio-vascular, în funcție de frecvență, ritm, amplitudine, duritate și intensitate.

Frecvența și ritmul regulat sau neregulat dau indicații asupra activității cardiace. Amplitudinea și duritatea, pe de altă parte, sunt direct proporționale atât cu forța de contracție a miocardului și ejecția sângelui din cord, cât și cu elasticitatea vasculară. Persoanele cu tonus vascular crescut, ca și cele aterosclerotice, prezintă pulsul mai amplu și mai dur. Vasomotricitatea sezonieră se reflectă, de asemenea, asupra amplitudinii pulsului arterial, dând pulsul de iarnă sau de vară. La rândul său, intensitatea depinde mai mult de componenta vasculară decât de cea cardiacă, inclusiv de nivelul presiunii arteriale medii. În timp ce la bolnavii cu insuficiență aortică pulsul arterial este săltăreț și depresibil, la cei cu hemoragii grave devine filiform, abia perceptibil. Înscrierea pulsului arterial poartă numele de sfigmogramă. Sfigmografia poate fi practicată la nivelul uneia din arterele mari (subclavie, carotidă) sau mici (radială, pedioasă etc.). În primul caz se va înregistra pulsul central, iar în cel de al doilea, pulsul periferic.

Indiferent de locul de înregistrare a pulsului arterial, sfigmograma va prezenta o linie ascendentă, denumită undă anacrotă, produsă de creșterea bruscă a presiunii, urmată de o pantă descendentă lentă – unda catacrotă, prevăzută cu o incizură, cunoscută sub numele de undă dicrotă. Aceasta marchează blocarea tendinței la refluare a sângelui la sfârșitul sistolei ventriculare prin închiderea valvulelor sigmoide aortice (fig. 7.23).

De remarcat pulsul la pedioasă mai amplu decât în arterele mari, datorită însumării undei reflectate cu componenta pulsatilă directă.

Dicrotismul marcat este, alături de presiunea diferențială mare, semn de insuficiență aortică.

La nivelul capilarelor, pulsul arterial dispare, ca urmare a amortizării undei pulsatile de către vasele de rezistență. Pulsul capilar este totuși prezent în anumite stări patologice, cum sunt: presiunea diferențială mare din insuficiența aortică, dilatația exagerată a arteriolelor, ductul arterial sau ritmul cardiac foarte lent.

Pulsul total, sau **volumetric**, este reprezentat de variațiile pulsatile sistolo-diastolice de la nivelul unui organ sau segment al corpului. Aceste variații pot fi apreciate în funcție de volumul organului sau

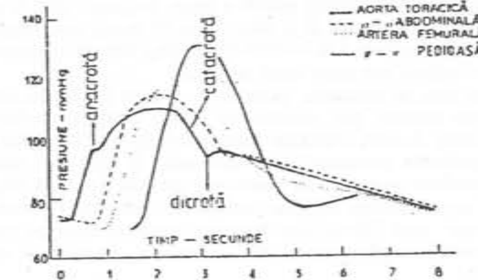


Fig. 7.23. Pulsul arterial la niveluri arteriale diferite.

segmentului respectiv cu ajutorul metodei pletismografice. Pletismografele sunt aparate care permit înregistrarea variațiilor de volum prin intermediul unei coloane de apă sau aer, cuprinsă între pereții rigizi ai acestora și organul respectiv. Variațiile sunt înregistrate cu ajutorul unei penițe inscriptoare sau al traductoarelor electrice, pneumo-electrice, electromecanice etc.

Curba pletismografică prezintă aceleași trei tipuri de unde ca și presiunea sanguină: unde de origine cardiacă, respiratorie și vasomotorie. Excitațiile directe sau reflexe ale teritoriului investigat determină variații ale curbei pletismografice de tip vasoconstrictor sau vasodilatator. Contrar curbei presionale arteriale, vasoconstricția se va exprima pletismografic prin scăderea curbei, iar vasodilatația prin creșterea acesteia, ca urmare a modificărilor de volum ale organului respectiv (fig. 7.24).

În afara testării reactivității vasculare, înregistrările pletismografice pot fi folosite ca metodă de apreciere a debitului sanguin dintr-un membru sau segment al acestuia. Dacă se blochează întoarcerea venoasă cu ajutorul unei manșete pneumatice plasate la rădăcina membrului sau segmentului luat în studiu, teritoriul subiacent își crește volumul, întrucât sângele continuă să treacă din artere în vene atât timp cât presiunea din manșetă este inferioară presiunii arteriale diastolice. Analiza curbei pletismografice permite să se calculeze debitul sanguin arterial în segmentul de membru explorat.

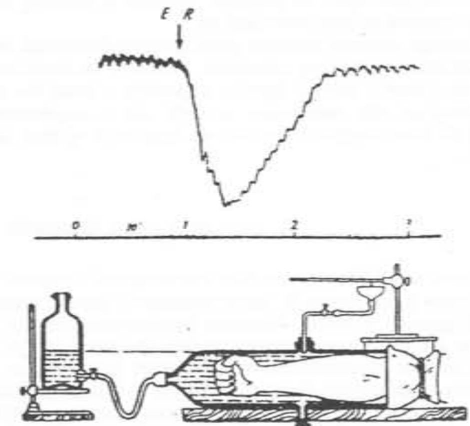


Fig. 7.24. Înregistrare pletismografică înainte și în timpul testului „la rece" (ER).

7.3.2.5. **Variațiile presiunii arteriale**

Deși presiunea cu care sângele circulă în arborele vascular arterial se menține în limite constante, ea poate prezenta variații în plus sau minus, fie normale, fie patologice.

Dintre variațiile normale fac parte variațiile determinate de vârstă, activitate sau repaus, poziția corpului, factori de mediu (temperatură, presiune etc.).

La naştere, presiunea sanguină este doar de 55–60/40 mmHg, valori incompatibile cu viaţa, la adult. La un an, tensiunea arterială este deja 80–85/60 mmHg, pentru a creşte progresiv până la pubertate, când atinge valoarea medie de 120/80 mmHg, egală cu cea de la adult. După 50 de ani apare tendinţa la creştere şi fixare a acestor valori la limita superioară de 140–145/90–95 mmHg. Datorită reducerii elasticităţii, minima poate creşte la bătrâni într-o măsură mai mare decât maxima.

Starea de repaus şi de activitate este, de asemenea, un factor de variaţie a presiunii sanguine. Efortul fizic predispune la creşterea presiunii arteriale prin mecanismul măririi debitului cardiac, ca urmare a tahicardiei şi activării întoarcerii venoase de către contracţia musculaturii striate. Răspunsul presor la efort diferă, după cum este vorba de persoane antrenate sau neantrenate. În timp ce subiecţii antrenaţi reacţionează prin tahicardie şi hipertensiune moderată, cei neantrenaţi prezintă de regulă răspunsuri cardio-vasculare brutale la efort. Datorită suprasolicitării cordului, aceştia din urmă pot prezenta fenomene de colaps cardiac sau chiar edem pulmonar acut. Efortul fizic determină creşterea debitului cardiac pe seama volumului bătaie la persoanele antrenate şi a trahicardiei la cele neantrenate. Modificările cardio-vasculare din efort sunt prezentate în fig. 7.25.

Simpla modificare a poziţiei corpului este capabilă să producă uneori variaţii decelabile ale presiunii sanguine. Poziţia ortostatică predispune la hipotensiune şi ischemia centrilor, datorită tendinţei la cădere a sângelui în jumătatea inferioară a corpului. Aşezarea subiectului în poziţie clinostatică restabileşte echilibrul hemocirculator, tulburat de ortostatism (fig. 7.26).

În mod normal, tendinţa la hipotensiune ortostatică este contracarată de reacţiile reflexe simpatice vasoconstrictoare din segmentul inferior, care, opunându-se sustragerii prin cădere şi stază a unei părţi din masa sanguină, asigură irigarea satisfăcătoare a restului organismului, inclusiv a teritoriului nervos cefalic. Interesantă din acest punct de vedere este proba ortostatismului şi atropinei, introdusă de Danielopolu: scăderea presiunii sanguine şi tahicardia din momentul trecerii de la clino- la ortostatism este mai intensă la vagotonici decât la simpatotonici şi necesită o cantitate mai mare de atropină pentru a fi contracarate (peste 2 mg atropină). Reacţii inverse, de tip presor, apar la simpatotonici, fiind intensificate de atropină.

Factorii de mediu, temperatura, stresul emoţional etc. produc, de asemenea, variaţii tranzitorii ale presiunii sanguine. Spre deosebire de frig, care provoacă vasoconstricţie şi tendinţă la hipertensiune, căldura predispune la vasodilataţie şi hipotensiune. Stresul emoţional şi reacţiile de furie sau agresivitate se însoţesc de fenomene de predominanţă simpatică, de tip tahicardizant şi vasoconstrictor.

Creşteri patologice ale presiunii sanguine se întâlnesc în hipertiroidie, feocromocitom, hipertensiune arterială esenţială şi reno-vasculară etc.

Scăderea presiunii sanguine poate apărea în hemoragii, anemii şi insuficienţa corticosuprarenală prin reducerea masei lichidiene circulante, precum şi în insuficienţa cardiacă, hipotensiune ortostatică, şoc şi colaps, ca urmare a alterării funcţiei contractile a inimii sau vasomotorii a sistemului tensio-reglator. Atât staza retrogradă din insuficienţa cardiacă, cât şi exoplasmia din şoc sustrag din circulaţie importante cantităţi de masă sanguină, care duc, în final, ca şi în cazul hipotensiunii ortostatice, la scăderea presiunii arteriale.

7.3.3. REGLAREA PRESIUNII ARTERIALE

Starea de echilibru şi stabilitate autoîntreţinută a presiunii sanguine, denumită homeostazie circulatorie, se realizează şi se menţine în limite normale cu ajutorul sistemului tensio-reglator prin mecanisme neuro-umorale generale şi locale. Termenul homeostazie, introdus de Cannon (1930) pentru a sublinia iniţial constanţa mediului intern – semnalată încă din secolul trecut de Cl. Bernard (1858), a fost extins ulterior la toate funcţiile organismului care beneficiază de mecanisme de autoreglare şi control, capabile să asigure stabilitatea şi menţinerea funcţiei respective în limite mai mult sau mai puţin constante.

În cazul homeostaziei circulatorii, aceasta este consecinţa autoreglării cardio-vasculare pe cale dublă, nervoasă şi umorală. În timp ce componenta nervoasă realizează reglarea de scurtă durată a circulaţiei, componenta umorală prelungeşte în timp efectele acesteia, asigurând reglarea de lungă durată.

Excitantul fiziologic al reglării neuro-umorale a circulaţiei, în general, şi presiunii sanguine, în particular, este reprezentat de nivelul însuşi al tensiunii arteriale, pe de o parte, şi de constituenţii plasmei, pe de altă parte.

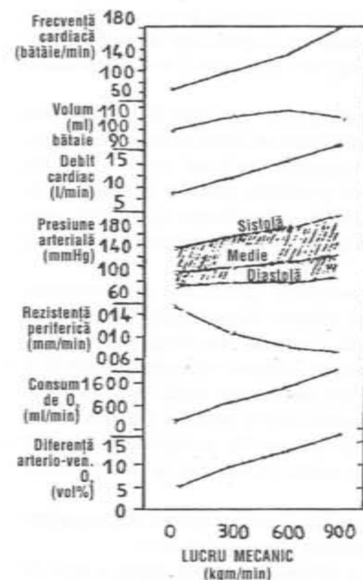


Fig. 7.25. Modificări cardio-vasculare produse de efortul fizic.

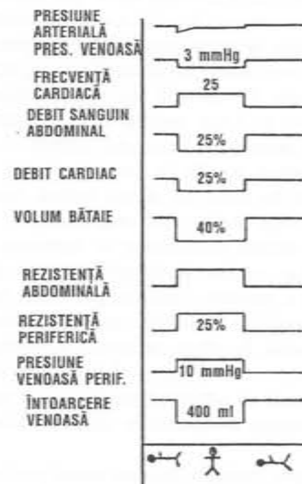


Fig. 7.26. Reacţii cardio-vasculare în clino- şi ortostatism.

Deşi Morat semnalase încă din 1898 că: „presiunea reglează presiunea", mecanismul tensio-reglator prin care se realizează această autoreglare a fost stabilit de abia după descoperirea zonelor reflexogene sino-carotidiană (Heymans, 1933) şi endocardo-aortică (Comroe, 1939).

7.3.3.1. Reglarea nervoasă

Reglarea nervoasă asigură pe cale reflexă restabilirea promptă a dezechilibrelor hemodinamice create, constituind primul mijloc de apărare contra pericolului de dereglare circulatorie. Reacţiile cardio-vasculare rezultate se produc cu participarea obligatorie a zonelor reflexogene, căilor aferente, centrilor neuro-reflecşi bulbari şi a inervaţiei aferente simpatico-parasimpatice, care guvernează activitatea organelor efectoare, reprezentate de muşchiul cardiac şi arborele vascular.

a) **Zonele reflexogene sino-carotidiană şi endocardo-aortică** sunt structuri neuro-vasculare, bogate în ţesut elastic şi elemente nervoase preso- şi chemosensibile, cu sensibilitate maximă la variaţiile de presiune, întindere sau compoziţie chimică a sângelui circulant, situate la nivelul vaselor mari de la baza inimii şi gâtului. În afara zonelor reflexogene clasice, există un număr suficient de alte structuri diferenţiate histo-fiziologic, sensibile la variaţiile de presiune şi compoziţie chimică a sângelui, cum sunt cele de la nivelul auriculelor, ventriculului stâng, arterei mezenterice superioare, globului ocular, aparatului vestibular, arterelor vertebrale, joncţiunii tiro-carotidiene etc.

Rolul cel mai important în reglarea fiziologică a activităţii cardio-vasculare revine însă preso-receptorilor şi chemoreceptorilor de la nivelul sinusului carotidian şi regiunii endocardo-aortice, care

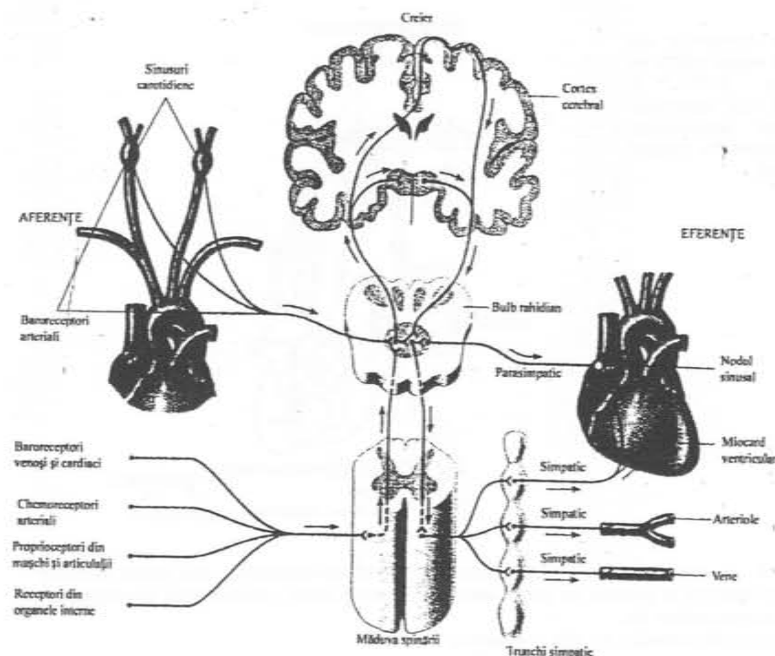


Fig. 7.27. Circuite nervoase majore implicate în controlul funcției cardio-vasculare.

îndeplinesc rol de traductori ai variațiilor de presiune și compoziție chimică a sângelui în influx nervos (fig. 7.27).

Sub influența impulsurilor nervoase provocate de stimularea fizică sau chimică a acestor zone apar reacțiile cardiovasculare compensatorii, de sens invers celor care le-au generat, în vederea restabilirii rapide a echilibrului hemocirculator. În general, presoreceptorii (baroreceptorii) sino-carotidieni și endocardo-aortici acționează în sens inhibitor asupra centrilor vasomotori din bulb. Excitarea lor, indusă de creșterea presiunii sanguine peste valorile normale, deprimă centrii vasomotori și cardiaci bulbari, determinând vasodilatație periferică, bradicardie și diminuarea forței de contracție a inimii. Scăderea presiunii arteriale sub limite normale, reducând influența inhibitoare a zonelor reflexogene asupra centrilor cardio-vasculari din bulb, va determina, din contră, creșterea presiunii sistemice. Reacțiile cardio-vasculare compensatoare produse de distensia în plus sau în minus a celor două zone reflexogene ilustrează funcția tampon a acestora.

Astfel, chiar fluctuațiile sistolo-diastolice sunt puternic tamponate, fapt demonstrat de efectul secționării aferențelor respective la câine, anume trecerea de la variațiile normale, între 85 și 115 mmHg, la diferențe sistolo-diastolice mai mult decât triple, între 50 și 160 mmHg. Frecvența de descărcare a impulsurilor din baroreceptori este zero dacă presiunea arterială este sub 60 mmHg și maximă la ~180 mmHg, se modifică la variații rapide ale presiunii arteriale (sistolo-diastolice; posturale) și depinde de sensul și viteza de variație a presiunii arteriale. Baroreceptorii sunt un exemplu tipic de receptori cu adaptare rapidă și completă (resetare), astfel că acest mecanism de control nu poate fi utilizat decât la reglarea pe termen

foarte scurt a presiunii arteriale. Altfel spus, activitatea în arcul reflex baroreceptor depinde mai mult de modificarea presiunii arteriale și de viteza acestei modificări decât de valoarea absolută presională.

Pentru o modificare presională similară, descărcarea baroreceptorilor se poate dubla în cazul creșterii presiunii, dar se reduce de cinci ori dacă presiunea scade. Acest aspect reliefează faptul că reflexul baroreceptor funcționează preferențial pentru a contracara căderile de presiune.

Pentru reflexul chemoreceptor, receptorii sunt reprezentați de celule chemosensibile din corpusculul carotidian și din formațiuni similare aortice. Terminațiile senzitive de la nivelul chemoreceptorilor descarcă la valori ale presiunii arteriale mai mici de 80 mmHg. Calea aferentă este similară cu cea pentru reflexul baroreceptor. Aceste formațiuni cu vascularizație deosebit de intensă răspund la scăderea O_2 și la creșterea CO_2 și H^+, fiind mai importante în controlul respirației. În controlul funcției cardio-vasculare activarea acestui reflex determină vasoconstricție și bradicardie, dar rezultatul final este tahicardia, datorită fenomenului de hiperpnee de cauză hipoxică și ca urmare a creșterii secreției de catecolamine din medulosuprarenală. Reflexul chemoreceptor ar putea fi implicat în undele Mayer (25–50 mHz), observate în hipotensiune.

b) **Căile aferente,** de legătură a zonelor receptoare sino-carotidiană și endocardo-aortică cu centrii vegetativi bulbari, sunt reprezentate de nervii depresori (frenatori), descriși de Hering (1924) și Ludwig-Cyon (1867). Primul, denumit și nervul carotidian, aparține glosofaringianului, iar cel de al doilea este ram senzitiv al pneumogastricului (vezi fig. 7.27). În timp ce secționarea chirurgicală a acestora provoacă binecunoscuta hipertensiune neurogenă de defrenare, excitarea electrică a capătului lor central determină bradicardie și hipotensiune arterială. Aceste fapte experimentale, fiind confirmate de înregistrările descărcărilor electrice ale nervilor frenatori din timpul creșterii și scăderii presiunii de perfuzie a sinusului carotidian izolat, demonstrează rolul fiziologic inhibitor al zonelor reflexogene și căilor aferente respective asupra centrilor vasomotori. Înlocuirea sinusului carotidian cu un *pace-maker* emițător de salve neuro-reflexe inhibitoare a dus, de altfel, la obținerea unor rezultate promițătoare în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

La nivelul auriculului drept se găsesc, de asemenea, receptori sensibili la variațiile de presiune și întindere a fibrelor musculare auriculare, a căror stimulare provoacă tahicardie reflexă. Efectul tahicardizant al distensiei auriculare, cunoscut sub numele de reflex Bainbridge, se datorește inhibării nucleului dorsal al vagului de către impulsurile nervoase plecate de la nivelul acestor receptori pe cale vagală și apare ca mijloc de apărare a cordului față de supraîncărcarea auriculului drept.

Controlul atrial al frecvenței cardiace (Bainbridge) include o componentă directă locală, reprezentată de întinderea nodulului sinusal (ce permite creșterea frecvenței cu 15%) și o componentă reflexă (ce poate crește frecvența cu încă 50%), care este mai slabă la frecvență cardiacă mare.

La rândul său, distensia auriculului stâng provoacă pe cale aferentă vagală diureză reflexă prin inhibarea secreției de hormon antidiuretic, în vederea eliminării excesului de apă și descărcării patului vascular (fig. 7.28).

În afara receptorilor arteriali și auriculari, un rol mai puțin fiziologic și predominant patologic îl au reflexele cardio-vasculare cu punct de plecare ventricular. Stimulii nocivi fizici și chimici aplicați asupra ventriculului stâng, de exemplu, produc reacții neuro-reflexe hipotensoare. Injectarea de substanțe iritante în circulația coronariană, ca și obstruarea acesteia cu sfere de sticlă sau plastic sunt urmate de prăbușirea presiunii sanguine. Fenomenul, cunoscut sub denumirea de reflex Bezold-Jarish, pare a fi de o deosebită importanță în producerea colapsului vascular din infarctul miocardic.

Reacții neuro-reflexe depresoare provoacă și stimularea mecanică a receptorilor de la nivelul globilor oculari și aparatului vestibular. Compresia globilor oculari este urmată, la majoritatea subiecților normali, de scăderea frecvenței cardiace (reflexul Aschner-Dagnini).

În afara zonelor reflexogene clasice și a căilor aferente specifice, există așadar numeroase alte teritorii receptoare, a căror stimulare poate induce, prin intermediul căilor nespecifice extero-, intero- sau proprioceptive și al formațiunii reticulate, excitarea sau inhibarea centrilor vasomotori.

c) **Centrii reflectivității cardio-vasculare** sunt situați în substanța reticulată de la baza creierului, cu sediul bulbo-protuberanțial.

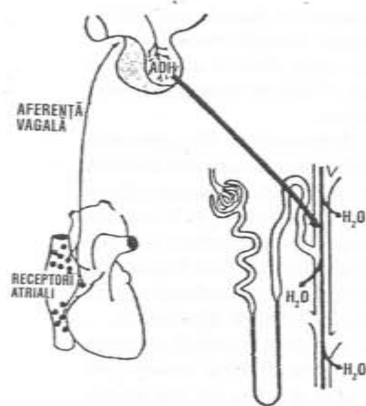


Fig. 7.28. Reflexul atrial inhibitor al secreției de hormon antidiuretic (ADH).

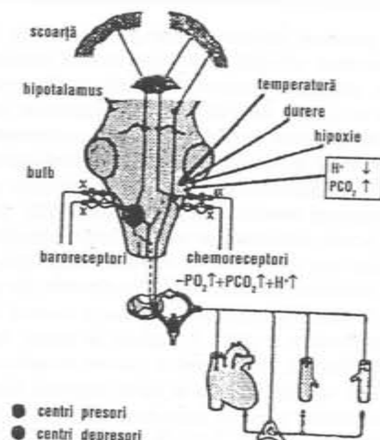


Fig. 7.29. Centrii vasomotori, cu principalele lor căi aferente și eferente.

În partea antero-laterală a formațiunii reticulate bulbo-protuberanțiale se găsesc centrii presori vasoconstrictori și cardioacceleratori, care, acționând cu o frecvență de 1–2 impulsuri descărcate pe secundă asupra sistemului nervos simpatic din măduva spinării, întrețin tonusul bazal al vaselor și, într-o măsură mult mai mică, pe acela al cordului (fig. 7.29).

Stimularea predominantă directă sau reflexă a acestora provoacă, prin intermediul coloanei intermedio-laterale simpatice a măduvei toraco-lombare, fenomene de vasoconstricție, tahicardie și de creștere a rezistenței periferice, însoțite de hipertensiune arterială.

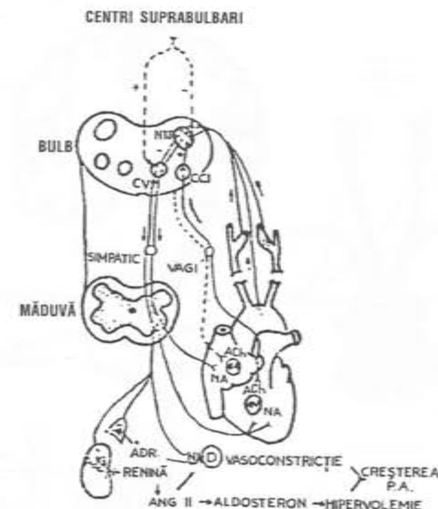
În porțiunea postero-mediană a complexului neuro-reflex bulbar se găsesc centrii depresori vasodilatatori și cardioinhibitori, care influențează indirect funcția circulatorie, inhibând centrii vasoconstrictori și stimulând nucleul motor dorsal al vagului, prevăzut cu acțiuni cardioinhibitorii. Grație acestor interrelații morfo-funcționale ale centrilor organo-vegetativi bulbari, efectul cardioaccelerator coexistă cu cel cardio-inhibitor însoțit de reacții vasodilatatoare.

Înainte de a ajunge la nivelul centrilor vasomotori și al nucleului dorsal al vagului, majoritatea aferentelor vagale fac sinapsă în nucleul tractusului solitar (NTS). Prin intermediul acestuia, aferențele baroreceptoare vagale stimulează centrii cardioinhibitori și nucleul dorsal al vagului, paralel cu inhibarea centrilor vasomotori (fig. 7.30).

Distrugerea sa electrolitică provoacă creșterea brutală a presiunii arteriale. Centrii vasomotori și cardiomotori bulbo-protuberanțiali constituie de fapt un tot unitar, cu rol de veritabil barostat, prevăzut cu tonus și automatism propriu, întreținut de variațiile bioxidului de carbon și ionilor de hidrogen din sânge.

Tonusul centrilor reflecși cardio-vasculari este influențat de aferențele sosite atât de la nivelul zonelor reflexogene specifice (baroreceptoare, chemoreceptoare), cât și din alte teritorii senzoriale (nociceptive, auditive, vizuale etc.) pe calea formațiunii reticulate și este controlat în permanență de centrii organo-vegetativi supraiacenți. Aceștia se găsesc în formațiunea reticulată mezencefalo-diencefalică, hipotalamus, rinencefal și chiar în scoarța cerebrală premotorie. Prin relații intercentrale de diverse tipuri, centrii nervoși supraiacenți pot influența atât în sens excitator, cât și în sens inhibitor activitatea centrilor vasomotori bulbari. Hipotalamusul, îndeosebi, joacă un rol important în integrarea și coordonarea circulației prin intermediul centrilor cardio-vasculari din bulb. Porțiunea sa posterioară, bogată în catecolamine și serotonină

Fig. 7.30. Relațiile funcționale ale nucleului tractusului solitar (NTS) cu centrii vasomotori (CVM) și cardioinhibitori (CCI). ACh, acetilcolină. ADR, adrenalină. NA, noradrenalină. AJG, aparat juxtaglomerular. PA, presiune arterială.



(Vogt, 1954), integrează și coordonează activitatea sistemului simpatico-adrenergic, sub raport vasoconstrictor, termogenetic și ergotrop în general, iar partea anterioară conține centri parasimpatici vasodilatatori, termolitici, digestivi, neurosecretori etc.

Integrând componentele somatice cu cele vegetative, hipotalamusul asigură, în același timp, producerea reacțiilor somato-vegetative adecvate diverselor acte comportamentale (alimentare, sexuale, de agresivitate, apărare etc.).

La rândul său, hipotalamusul este supus influențelor excitatoare și inhibitoare de la nivelul paleocortexului (rinencefalului) și neocortexului cerebral. Complexul rinencefalo-hipotalamic, guvernând prin bucla Papez viața psiho-emoțională, afectează profund activitatea centrilor organo-vegetativi din hipotalamus și, prin intermediul acestora, echilibrul simpatico-parasimpatic cu răsunet cardio-vascular periferic. Pe această cale, emoțiile, starea de anxietate sau furie produc modificări ale ritmului cardiac și de vasomotricitate.

Neocortexul, de asemenea, exercită influențe activatoare și inhibitoare asupra centrilor vasomotori bulbari, cu sau fără participarea hipotalamusului ca verigă intermediară. În timp ce stimularea ariei premotorii (girus sigmoid anterior) provoacă reacții vasoconstrictoare și presoare generale, excitarea cortexului motor determină, odată cu răspunsul contractil muscular, vasodilatație la nivelul musculaturii scheletice în stare de activitate (fig. 7.31).

La sportivii bine antrenați, aceasta poate chiar anticipa contracția musculară. Reacțiile vasomotorii de origine corticală se produc fie pe cale directă cortico-spinală, ca în

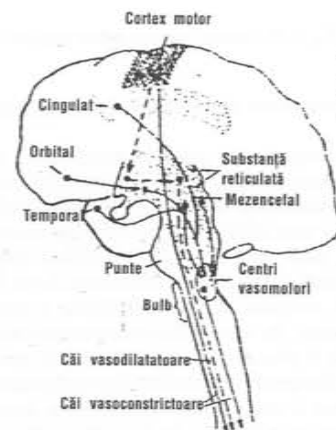


Fig. 7.31. Arii cortico-subcorticale implicate în reglarea nervoasă a circulației.

cazul vasodilatației din mușchii scheletici, fie indirect, prin releul hipotalamic și bulbar. De menționat că majoritatea influențelor nervoase centrale se exercită prin intermediul cordoanelor simpatice intermedio-laterale și al centrilor vasomotori din măduva spinării.

Șocul spinal, produs de secțiunea măduvei la nivelul lui C_7, demonstrează participarea centrilor vasomotori medulari la menținerea tonusului vascular, în general, și la producerea reacțiilor vasomotorii segmentare, în particular.

Excesul de H^+ și CO_2, dublat de deficitul de O_2, activează centrii vasomotori, favorizând apariția undelor de ordinul al 3-lea (vasomotorii) pe curba presională sanguină și, în final, creșterea presiunii arteriale. Hiperventilația pulmonară predispune, din contră, la hipotensiune, ca urmare a scăderii tonusului centrilor vasomotori în lipsa ionilor de hidrogen și CO_2 (acapnee). Variațiile de temperatură determină, de asemenea, modificări vasomotorii compensatoare, cu participarea centrilor termoreglatori din hipotalamus. În timp ce scăderea temperaturii ambiante provoacă vasoconstricție prin mecanismul stimulării centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior, unde predomină nucleii vegetativi simpatici, creșterea temperaturii produce vasodilatație de natură parasimpatică, generată de excitarea centrilor termolitici din hipotalamusul anterior.

Ischemia centrilor organo-vegetativi din trunchiul cerebral, indusă de creșterea presiunii lichidului cefalorahidian, se însoțește, de regulă, de hipertensiune arterială reflexă (*reflexul Cushing*), dublată de unde vasomotorii (Traube-Hering) respiratorii compensatoare.

Deficitul nutritiv al centrului vasomotor (presiune arterială sub 60 mmHg) induce activarea neuronilor vasoconstrictori (maximă la ~20 mmHg; probabil prin acumularea CO_2, oricum prin aciditate) și creșterea marcată a presiunii (250 mmHg pentru 10 min). Acest fenomen reprezintă un mecanism de urgență (exemplu, reacția Cushing la creșterea presiunii LCR până la compresiunea arterială) și este urmat de o

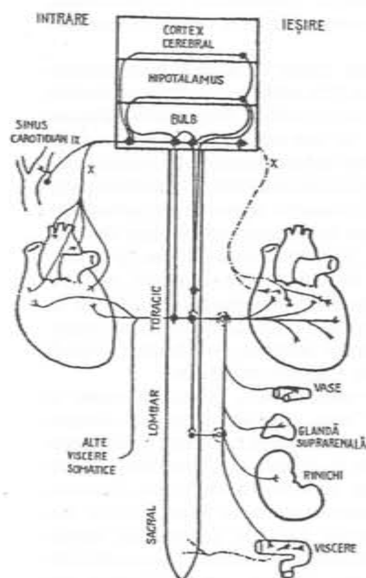


Fig. 7.32. Căi eferente simpatico-parasimpatice.

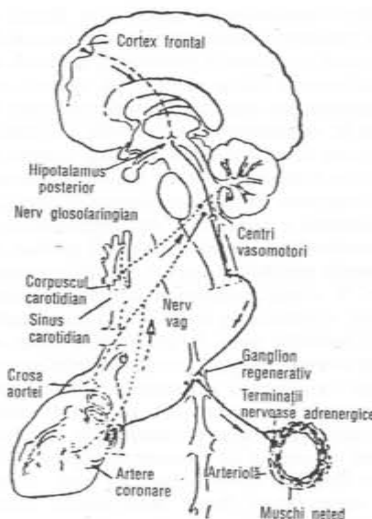


Fig. 7.33. Controlul reacțiilor simpatico-parasimpatice cardio-vasculare.

depresie completă a activității simpatice în caz de prelungire (3–10 min). În cursul răspunsului ischemic central, reflexul baroreceptor determină bradicardie. Când aerul inspirat este bogat în CO_2, vasoconstricția simpatică activată prin răspuns ischemic central contracarează chiar și vasodilatația directă produsă de hipoxie și hipercapnie, în toate regiunile cu excepția creierului și a pielii. Hiperventilația este cea care compensează modificările de concentrație a gazelor respiratorii și permite normalizarea presiunii arteriale și a distribuției debitului sanguin.

Un mecanism absolut particular de control nervos al arteriolelor este reflexul de axon de la nivel cutanat. Impulsurile din fibrele senzitive sunt conduse prin ramuri colaterale speciale înapoi la vase, unde duc la eliberarea de substanță P, ce determină vasodilatație și creșterea permeabilității capilare.

d) **Căile eferente** sunt reprezentate de fibrele parasimpatice din trunchiul vagului și, mai ales, de elementele nervoase ale simpaticului toraco-lombar (fig. 7.32).

Primele, acționând în sens inhibitor numai asupra cordului, întrețin tonusul vagal al inimii și, prin intermediul acestuia, influențează negativ debitul cardiac și funcția circulatorie. Secționarea vagilor în regiunea cervicală este urmată, de altfel, de tahicardie și de hipertensiune arterială tranzitorie de defrenare.

Fibrele parasimpatice de pe traiectul nervilor cranieni VII și IX acționează limitat asupra unor teritorii glandulare cefalice, iar parasimpaticul sacrat influențează în sens vasodilatator doar sfera pelvină.

În schimb, componenta simpatico-adrenergică controlează atât activitatea ritmică a pompei cardiace, cât și întregul teritoriu vascular (fig. 7.33).

Acțiunea vasculară a sistemului eferent simpatic depinde de tonusul centrilor vasomotori și de teritoriul asupra căruia acționează. La nivelul arterelor, mai exact al arteriolelor aparținând circulației generale, simpaticul este vasoconstrictor. Una din primele dovezi experimentale privind influența sistemului nervos simpatico-adrenergic asupra vaselor a fost adusă de Cl. Bernard (1852), care, secționând simpaticul cervical la iepure, a obținut vasodilatație și creșterea temperaturii urechii de partea respectivă; prin excitarea capătului periferic al acestuia, a produs efecte contrarii de tip vasoconstrictor. În anumite teritorii vasculare (mușchi striat, inimă, creier), descărcările eferente simpatice acționează în sens dilatator, printr-un mecanism amplu discutat în literatură. După majoritatea autorilor, atât acțiunea stimulantă cardiacă, cât și cea dublă vasculară se datoresc efectelor musculare, directe, asupra unor receptori specifici și efectelor metabolice, indirecte, ale mediatorilor simpatico-adrenergici, noradrenalina și adrenalina. Răspunsurile vasculare de un sens sau altul depind, după Ahlquist (1948), de predominanța receptorilor adrenergici de tip alfa (vasoconstrictori) sau beta (vasodilatatori) din intimitatea peretelui vascular. În afara simpaticului cu cele două tipuri de receptori adrenergici, un rol important deține, în vasomotricitate, simpaticul dilatator colinergic. După Folkow și Uvnäs (1954), acesta ar produce pe cale cortico-hipotalamo-spinală vasodilatația neuro-reflexă de la nivelul musculaturii striate în stare de activitate.

Printr-un mecanism similar, de natură simpatio-colinergică, se realizează și vasodilatația cutanată din timpul secreției sudorale. Fenomenul, fiind potențat de ezerină și suprimat prin atropină, pare a avea la bază participarea acetilcolinei ca substanță mediatoare. Stimularea fibrelor simpatice colinergice de la nivelul glandelor sudoripare duce însă și la formare de bradikinină, puternic vasodilatatoare. Participarea acesteia la producerea transpirației din timpul fenomenelor de predominanță simpatică (efort fizic, emoții, agresivitate etc.) este în prezent unanim admisă.

Intricarea neuro-umorală dintre structurile simpatico-adrenergice, pe de o parte, și cele colinergice, pe de alta, dublată de interdependența simpatico-parasimpatică fac adeseori dificilă identificarea și diferențierea lor morfo-chimică și funcțională. Pe plan funcțional, descărcările eferente simpatice acționează simultan pe cord, vene și artere, determinând răspunsuri compensatoare din partea întregului aparat cardio-vascular. Luate în ansamblu, acestea sunt de tip vasoconstrictor, tahicardizant și hipertensiv. Hipertensiunea realizată de fenomenele de predominanță simpatico-adrenergică se datorește creșterii atât a debitului cardiac, cât și a rezistenței periferice.

Intensitatea reacțiilor reflexe vasculare depinde de bogăția inervației simpatice din teritoriul respectiv și de tonusul centrilor vasomotori. Datorită acestui fapt, splina, rinichiul, intestinul și pielea prezintă o

vasomotricitate mai crescută decât muşchii scheletici, inima sau creierul, care realizează fluctuaţii mari circulatorii pe cale predominant umorală. Vasoconstricţia din teritoriul splanhnic, de exemplu, dirijează sângele spre ţesutul muscular sau cerebral activ şi invers, determinând o veritabilă balansare circulatorie abdomino-periferică.

La rândul său, calea eferentă vagală participă la reglarea neuro-reflexă a circulaţiei prin intermediul cordului, ale cărui frecvenţă şi forţă de contracţie diminuate contribuie, alături de scăderea tonusului nervos simpatic, la reducerea debitului cardiac şi la coborârea presiunii sanguine, ori de câte ori aceasta are tendinţă la creştere peste valorile normale.

Căile eferente vago-simpatice asigură astfel legătura dintre centrii reflecşi coordonatori ai activităţii cardio-vasculare şi organele efectoare respective, constituind veriga nervoasă indispensabilă oricărei ajustări hemodinamice rapide impuse de nevoile locale sau generale ale organismului.

7.3.3.2. **Reglarea umorală**

Reglarea umorală completează şi prelungeşte în timp efectele reglării nervoase. Ea se realizează cu ajutorul substanţelor vasoconstrictoare şi vasodilatatoare, reprezentate de mediatorii chimici simpatico-parasimpatici, cataboliţii acizi, hormonii locali de tipul monoaminelor (serotonină, histamină) şi polipeptidelor vasoactive (bradikinină, angiotensină), al gazelor sanguine, principalilor ioni etc.

Controlul rapid al presiunii arteriale se realizează în special prin reflex baroreceptor, care este mai sensibil faţă de modificări decât faţă de valoarea propriu-zisă a presiunii arteriale şi se resetează rapid. În general, mecanismele nervoase de control presional sunt eficace pe termen scurt şi mediu. Pe termen mediu şi mai ales lung, presiunea arterială este reglată prin controlul lichidelor corpului, mecanismele efectoare fiind ingestia de apă şi sare şi excreţia lor renală. Pentru controlul pe termen lung al presiunii arteriale, mecanismul principal este reglarea excreţiei renale de apă, prin fenomenul de diureză şi natriureză presională. Emisia zilnică de urină (diureză) depinde de rata de filtrare glomerulară şi de cea de reabsorbţie tubulară a apei, ambele fiind influenţate de presiunea arterială.

Curba funcţiei renale arată normal, în funcţie de presiunea arterială medie, următoarele: un debit de urină finală nul la ~50 mmHg, diureză normală la ~100 mmHg, diureză dublă la ~130 mmHg şi o creştere abruptă la valori mai mari (de 8 ori la ~200 mmHg). Intersecţia curbei presionale a eliminării de apă cu orizontala aportului normal de apă defineşte un punct de echilibru. Modificarea cronică a aportului de apă nu duce la modificarea curbei de diureză presională, ci la schimbarea punctului de echilibru. Modificări ale funcţiei renale se reflectă pe diagrama excreţiei renale de apă, astfel că se redefineşte punctul de echilibru, adică valoarea presiunii arteriale la care nu există câştig sau pierdere netă de apă. Din această analiză rezultă faptul esenţial că modificările rezistenţei periferice nu afectează presiunea arterială pe termen lung, decât dacă sunt afectate funcţia renală sau ingestia de apă.

Supraîncărcarea hidrică a organismului creşte volumul extracelular, inclusiv volemia, fapt ce duce la retur venos crescut, cu creşterea debitului cardiac şi, deci, a presiunii arteriale. La această secvenţă cauzală se adaugă o buclă bazată pe creştere de rezistenţă periferică prin fenomen generalizat de autoreglare tisulară a debitului sanguin local. În ce priveşte ingestia, sarea are efect mai puternic decât apa, deoarece creşterea ingestiei saline determină osmolaritate crescută, care, pe de o parte, stimulează ingestia de apă prin acţiune asupra centrului setei, iar, pe de altă parte, creşte reabsorbţia renală de apă, datorită secreţiei crescute de hormon antidiuretic (ADH), determinată de stimularea osmoreceptorilor hipotalamici. Ambele căi duc la supraîncărcarea hidrică a organismului. Contribuţia renală la reglarea presiunii arteriale se bazează pe funcţia excretorie, dar implică numeroase mecanisme intricate umorale, cum sunt cele care urmează.

a) **Substanţele mediatoare.** Din categoria substanţelor mediatoare prevăzute cu acţiuni vasoconstrictoare fac parte mediatorii simpatico-adrenergici, *noradrenalina* şi *adrenalina*, cunoscute sub numele generic de catecolamine. În timp ce noradrenalina provoacă efecte predominant vasoconstrictoare de 1,5–1,7 ori mai puternice decât ale adrenalinei, aceasta din urmă determină răspunsuri bifazice, vasoconstrictoare urmate de vasodilataţie compensatoare. Proprietăţile vasoconstrictoare ale catecolaminelor se exercită cu predominanţă asupra teritoriului arteriolo-capilar din ariile: splanhnică (splină, ficat, rinichi,

intestin), pulmonară şi cutanată, bogate în receptori adrenergici. Spre deosebire de noradrenalină, care, cu mici excepţii, acţionează numai asupra alfa-receptorilor adrenergici (vasoconstrictori), adrenalina stimulează şi beta-receptorii adrenergici (vasodilatatori). De aici, efectele sale duble, atât vasoconstrictoare, cât şi vasodilatatoare.

În general, sensul reacţiilor vasculare ţine de predominanţa unuia din cele două tipuri de receptori adrenergici. La nivelul vaselor coronare, de pildă, predominând receptorii de tip beta-adrenergic, mediatorii simpatici produc efecte coronarodilatatoare. Vasele musculaturii striate, inimii şi creierului, fiind mai puţin sau deloc afectate de mediatorii simpatici, permit deplasarea sângelui mobilizat din organele abdominale de depozit către acestea, în vederea activării circulaţiei la nivelul teritoriilor solicitate în timpul reacţiilor adreno-simpatice de tip ergotrop.

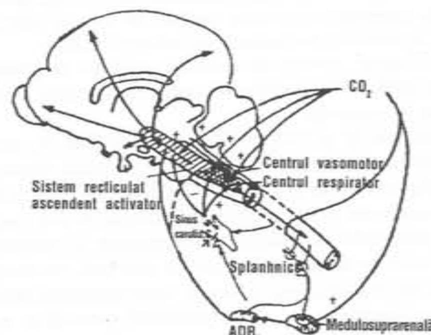


Fig. 7.34. Influenţe umorale asupra centrilor vasomotori din formaţiunea reticulată.

Paralel cu efectul vasoconstrictor periferic, catecolaminele circulante produc activarea formaţiunii reticulate şi centrilor vasomotori implicaţi în apariţia răspunsurilor reflexe de autoreglare nervoasă, adaptare şi control al circulaţiei (fig. 7.34).

În plus, prin acţiunea metabolică indirectă, catecolaminele, şi îndeosebi adrenalina, intensifică glicoliza, cu participarea cAMP rezultat din activarea adenilat ciclazei membranare, formatoare de acid lactic, dilatator şi permeabilizant capilar. Acesta participă la producerea vasodilataţiei compensatoare, împreună cu ionii de potasiu şi cu plasmakininele formate secundar activării proteazelor tisulare (kalicreine) de către adrenalină.

Contrar catecolaminelor, *acetilcolina*, făcând oficiul de mediator chimic al fibrelor parasimpatice terminale şi simpatico-parasimpatice ganglionare, acţionează mai complex. Prin acţiunea parasimpatomimetică directă provoacă vasodilataţie periferică şi inhibarea activităţii contractile a cordului. Răspunsurile dilatator şi cardioinhibitor sunt însă de scurtă durată, datorită inactivării imediate de către colinesteraze. Cea de-a doua acţiune a acetilcolinei, excitoganglionară, contribuie la apariţia reacţiilor compensatoare adreno-simpatice, eliberatoare de catecolamine, de la nivelul ganglionilor simpatici şi medulosuprarenalei, considerată, din punct de vedere funcţional, drept ganglion simpatic mai dezvoltat. Ca exemplu de reacţie compensatoare simpatică poate fi dat fenomenul de scăpare ventriculară (*escape*), a cărui natură adrenergică a fost dovedită cu ajutorul reserpinei, substanţă spoliatoare de catecolamine. În timp ce la animalul normal inima oprită prin excitarea electrică a vagului îşi reia contractilitatea ritmică înainte de întreruperea stimulării, reluarea activităţii contractile a cordului nu se mai produce pe preparatul în prealabil reserpinizat. Rezultă că, în condiţii normale, acetilcolina exercită atât efecte cardioinhibitoare directe, cât şi acţiuni indirecte, catecolamin-eliberatoare la nivelul structurilor simpatico-adrenergice. Prin acţiunile indirecte, acetilcolina asigură antagonismul interstimulant dintre componenta vagală şi cea simpatică a reglării circulaţiei.

b) **Cataboliţii acizi.** În afara mediatorilor chimici simpatico-parasimpatici, un rol important în autoreglarea presiunii sanguine revine cataboliţilor acizi (CO_2, H^+, acid lactic, ATP, adenozină etc.). Aceştia sunt puternic vasodilatatori şi hipotensori. Acţiunea lor se exercită cu predominanţă la nivelul vaselor mici din teritoriul arteriolo-capilar. Prin efectele dilatatoare locale asigură în primul rând creşterea fluxului sanguin şi satisfacerea nevoilor circulatorii crescute ale organelor în stare de hiperactivitate, fenomen cunoscut sub denumirea de hiperemie funcţională. Creşterea conţinutului în cataboliţi acizi, rezultaţi din combustiile exagerate tisulare, intervine apoi în reacţiile vasodilatatoare locale şi generale din timpul diverselor suprasolicitări (fizice, neuro-psihice, traumatice etc.), în vederea contracarării vasoconstricţiei adreno-simpatice şi tendinţei la hipertensiune neuro-reflexă. Acumulaţi în exces, cataboliţii acizi pot sustrage, prin vasodilataţia arterelor mici şi permeabilizarea exagerată a capilarelor, o parte importantă din volumul sanguin, predispunând la hipotensiune şi chiar colaps vascular. În cazul bioxidului de carbon, ca

principal catabolit acid, acţiunea vasodilatatoare periferică este dublată însă de reacţii vasoconstrictoare şi hipertensive de origine reflexă, produse prin stimularea medulosuprarenalei, zonelor reflexogene şi centrilor vasomotori din formaţiunea reticulată bulbară.

În felul acesta, cataboliţii acizi rezultaţi din combustiile celulare acţionează nu numai ca factori locali de drenaj biologic, ci joacă un rol determinant în producerea fenomenelor de reglare şi adaptare a circulaţiei la nevoile nutritive tisulare.

c) **Hormonii locali.** Cea de a treia categorie de factori umorali implicaţi în autoreglarea presiunii sanguine este reprezentată de hormonii locali, sau tisulari. Aceştia sunt substanţe biologic active rezultate din metabolismul propriu al ţesuturilor şi necesare atât asigurării fluxului sanguin local, cât şi activităţii lor specifice. Dintre factorii umorali care-şi dispută candidatura pentru rolul de hormoni locali implicaţi în reglarea circulaţiei fac parte histamina, serotonina şi polipeptidele vasoactive.

Histamina este un puternic agent dilatator al arteriolelor, dublat de o marcată acţiune de creştere a permeabilităţii capilare. Cele mai mari cantităţi de histamină se găsesc în piele, tubul digestiv şi ţesutul pulmonar. Ea rezultă din decarboxilarea histidinei la nivelul mastocitelor, unde se găseşte depozitată sub formă de granule, alături de heparină, şi se eliberează atât spontan, cât, mai ales, în timpul agresiunilor tisulare fizice sau chimice, reacţiilor alergice etc. Iritaţia filetelor senzitive provoacă, prin reflexe locale de axon, eliberarea unei substanţe puternic vasodilatatoare de tip histaminic. Acumulată în exces, aceasta poate duce la dereglarea presiunii sanguine, predispunând la hipotensiune şi stare de şoc. În condiţii normale, intervenţia ei este însă limitată la autoreglarea circulaţiei locale şi constă în dilatarea ritmică a sfincterului arteriolar precapilar.

La rândul său, *serotonina* – metabolit al triptofanului, provoacă vasoconstricţie în teritoriul splanhnic şi vasodilataţie cutanată, mai marcată la nivelul segmentului cefalic. Efectele sale, diferite în funcţie de aria vasculară, afectează homeostazia circulatorie în tumorile carcinoide ale tubului digestiv, hipersecretoare de serotonină.

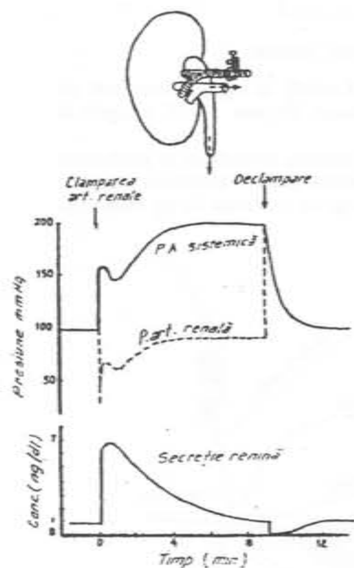


Fig. 7.35. Efectele presoare ale clampării arterelor renale.

Un rol important în reglarea umorală a presiunii se atribuie în ultimul timp *polipeptidelor vasoactive*, reprezentate de *plasmakinine* şi *angiotensină*.

Plasmakininele rezultă din acţiunea unor enzime proteolitice asupra precursorului alfa$_2$-globulinic, denumit kininogen. Principala enzimă proteolitică implicată în formarea de kinine plasmatice este kalicreina, prezentă în ţesuturi şi uneori sub formă inactivă, de kalicreinogen. Anoxia, acidifierea, traumele tisulare şi reacţiile de tip antigen-anticorp transformă kalicreinogenul inactiv în kalicreină activă, formatoare de plasmakinine.

Dintre acestea fac parte bradikinina, formată din 9 aminoacizi, kalidina, din 10 aminoacizi, şi metionilkalidina, cu 11 acizi în lanţul polipeptidic. Cea mai activă s-a dovedit a fi bradikinina, prevăzută cu proprietăţi puternice vasodilatatoare. Injectarea a 1 µg de bradikinină în artera brahială la om determină creşterea de 6 ori a fluxului sanguin în membrul superior respectiv. Introducerea unei cantităţi infime intradermic provoacă un marcat edem local prin creşterea permeabilităţii capilare.

La concentraţii molare egale, efectele dilatatoare şi permeabilizante ale bradikininei sunt de 10–15 ori mai intense decât ale histaminei. În timp ce presiunea sistolo-diastolică scade brutal, frecvenţa şi debitul cardiac cresc, ca urmare a reacţiilor neuro-reflexe declanşate de efectele iritante ale bradikininei asupra filetelor senzitive. Ca şi histamina, plasmakininele par să deţină un rol mai mult fiziopatologic, participarea lor fiind limitată în condiţiile normale la reglarea şi adaptarea circulaţiei locale.

Angiotensina este un octapeptid prevăzut cu acţiuni vasoconstrictoare de 40–60 de ori mai puternice decât ale noradrenalinei. Ea rezultă din acţiunea enzimei proteolitice – renina – asupra unui precursor plasmatic de natură alfa$_2$-globulinică, denumit angiotensinogen, şi a enzimei de conversie a angiotensinei I inactive în angiotensină II activă. Principala sursă de renină constituind-o aparatul juxtaglomerular de la nivelul arteriolelor aferente ale rinichiului, toate dereglările circulatorii care produc ischemie renală, inclusiv clamparea arterelor renale, se însoţesc de lansarea acesteia în circulaţie şi de formare crescută de angiotensină (fig. 7.35). Prin constricţia arteriolelor de la nivelul circulaţiei generale şi renale, angiotensina determină creşterea presiunii sanguine, ca urmare a rezistenţei periferice crescute, precum şi retenţia de apă şi săruri în organism. Participarea sistemului renină-angiotensină la menţinerea sau dereglarea echilibrului hidroelectrolitic este mai complexă. După cum se va vedea la capitolul de fiziologie renală, un rol important revine secreţiei de aldosteron, stimulată de către angiotensină. Prin acest dublu mecanism, activitatea sistemului renină-angiotensină participă atât la autoreglarea presiunii sanguine, cât şi la realizarea hipertensiunii de cauză renală. Hipotensiunea, scăderea Na$^+$ plasmatic, volumul sanguin şi fluxul renal stimulează secreţia de renină şi formarea de angiotensină, în vederea restabilirii echilibrului tensional şi invers. Ischemia renală, produsă de scăderea presiunii arteriale, determină renin-eliberarea, duce la formarea crescută de angiotensină, ale cărei acţiuni vasoconstrictoare şi aldosteron-eliberatoare cresc rezistenţa periferică şi volumul sanguin în hipertensiunea arterială renală (fig. 7.36). În paralel, creşte eliberarea de kalicreină şi eritropoietină renală, în vederea întregirii reacţiilor vasculare şi volemice necesare restabilirii echilibrului tensional (fig. 7.37).



Fig. 7.36. Teoria renină-angiotensină a reglării presiunii arteriale.

Un interes crescând pentru homeostazia circulatorie se acordă în ultimul timp participării posibile a prostaglandinelor şi vasopresinei.

Prostaglandinele, rezultate din degradarea acizilor graşi nesaturaţi (arahidonic, prostanoic etc.) cu ajutorul ciclooxigenazelor tisulare, prezintă acţiuni vasoconstrictoare, în cazul seriei $F_{1\alpha}$ şi $F_{2\alpha}$, şi vasodilatatoare, în cazul

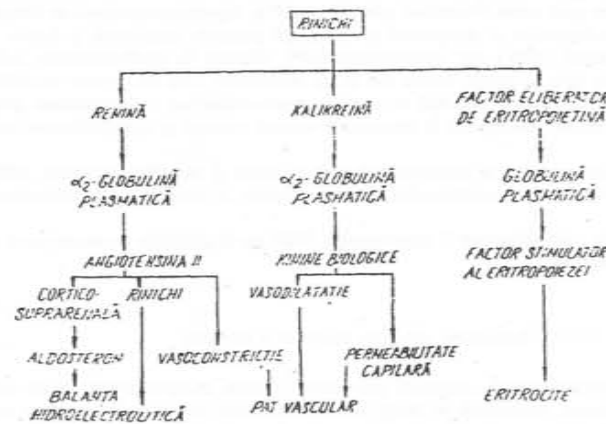


Fig. 7.37. Rolul rinichiului în homeostazia circulatorie.

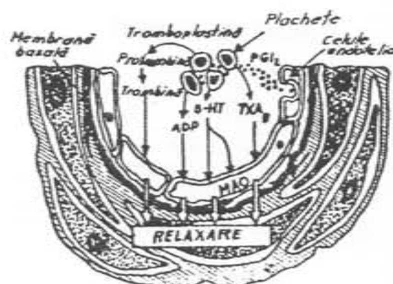


Fig. 7.38. Rolul factorului endotelial de relaxare (după Shepherd şi Vanhoutte, 1985).

seriilor PGA şi PGE. Efectele lor vasculare sunt implicate mai mult în autoreglarea circulaţiei locale. Spre deosebire de prostaglandine, tromboxanii participă atât la producerea vasoconstricţiei locale, cât şi la activarea agregării plachetare, formatoare de trombusuri vasculare.

Prostaciclina (PGI_2) este unul din factorii relaxanţi de origine endotelială şi se opune atât agregării plachetare, cât şi efectelor vasoconstrictoare ale tromboxanilor (TXA_2) şi serotoninei (5-HT), producând relaxarea vaselor de calibru mic ale teritoriului arteriolo-capilar. Participarea celulelor endoteliale la generarea de PGI_2 şi inhibarea efectelor agregante şi vasoconstrictoare ale TXA_2 este schiţată în fig. 7.38.

Prezenţa monoaminoxidazei (MAO) în endoteliul vascular asigură degradarea concomitentă a serotoninei.

Vasopresina, deşi îşi exercită acţiunea principală asupra resorbţiei tubulare de apă, intervine şi în reglarea presiunii sanguine prin efectele sale vasoconstrictoare. Participarea ei la reacţiile umorale compensatoare a fost dovedită experimental de cazurile de scădere marcată (60 mmHg) a tensiunii arteriale.

Hormonul antidiuretic (ADH, vasopresină), secretat în hipofiza posterioară, este eliberat de neuronii hipotalamici ca răspuns la stimularea osmoreceptorilor hipotalamici, ca în deshidratare sau în ingestie salină excesivă. Acestea determină şi senzaţie de sete, stimulând ingestia de apă, după cum am menţionat. ADH determină retenţia de apă (emisia de volume mici de urină concentrată), prin creşterea reabsorbţiei apei în tubii distali şi colectori, datorată formării (cAMP-mediată) de pori în membrana apicală a celulelor epiteliale tubulare. Dacă mecanismul este activat de ingestia salină crescută, retenţia hidrică poate duce în timp la hipertensiune arterială. În caz de ingestie crescută hidrică, nu şi salină, secreţia de ADH scade sub valorile bazale, permiţând reechilibrarea hidrică, nu numai prin diureză presională, ci şi prin scăderea reabsorbţiei de apă. Creşterea volemiei stimulează voloreceptorii atriali (de fapt baroceptori de joasă presiune), determinând inhibiţia reflexă a secreţiei de ADH.

În efortul prelungit, în special la temperatură crescută, sudoraţia intensă cu scop termoreglator determină pierdere de apă şi sodiu, deci hipovolemie cu osmolaritate normală. Aceasta nu este bine compensată prin ingestie de apă, deoarece setea şi secreţia de ADH nu sunt stimulate suficient, iar apa ingerată este pierdută mai ales prin urină. Procedeul adecvat constă în ingestia programată de lichide sărate şi dulci pentru prevenirea deshidratării şi menţinerea performanţei generale circulatorii şi fizice.

Factorul natriuretic atrial (ANF) sau atriopeptinul (AP), eliberat de cardiomiocitele atriale sub influenţa distensiei auriculare, este un peptid format din 28 de aminoacizi, care are acţiuni vasodilatatoare, hipotensive, diuretice şi natriuretice. El participă la reacţiile neuro-endocrine compensatoare produse de întinderea fibrelor musculare atriale determinată de întoarcerea venoasă crescută şi supraîncărcarea auriculelor în general (fig. 7.39).

În afara acţiunilor inhibitoare asupra resorbţiei tubulare de sodiu şi secreţiei de renină, ANF inhibă eliberarea de aldosteron şi vasopresină, contracarând efectele centrale şi periferice ale sistemului renină-angiotensină.

Alte peptide prezente în cord (substanţa P, neurotensina, VIP) par să participe la autoreglarea umorală a circulaţiei şi balanţei hidrosaline.

7.3.3.3. Integrarea reacţiilor nervoase şi umorale

Între reglarea neuro-umorală rapidă, asigurată prin reacţii reflexe compensatoare de tip simpatico-parasimpatic, şi cea predominant hormonală de lungă durată se situează un sistem intermediar de reglare şi control, reprezentat de reacţiile vasculare locale (stresul de relaxare) şi schimbul lichidian capilar. La acestea se adaugă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care, prin controlul lichidian renal şi modificările

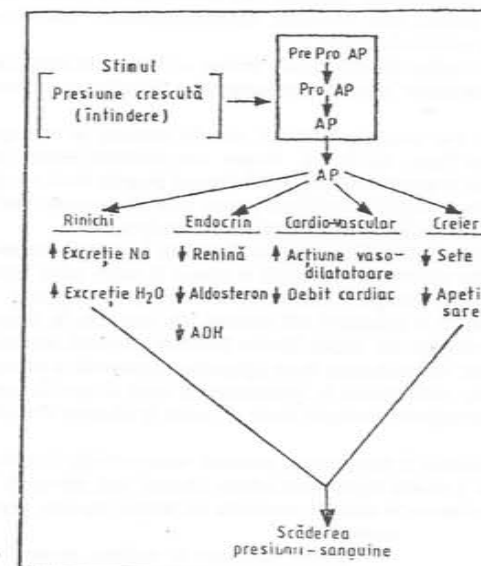


Fig. 7.39. Participarea atriopeptinului (AP) la reglarea presiunii sanguine.

volemice corespunzătoare, asigură trecerea de la reglarea neuro-umorală rapidă la reglajul hormonal de lungă durată. Computerizând reacţiile nervoase şi umorale compensatoare, Guyton (1973) a izbutit să stabilească secvenţa şi durata acestora (fig. 7.40).

În timp ce răspunsurile reflexe baro- şi chemoreceptoare apar în primele secunde de la producerea dezechilibrului hemocirculator, cele umorale se instalează mai lent, în minutele şi orele următoare. Acţiunea conjunctă a celor două componente se realizează prin fenomene de autoreglare şi control de tip cibernetic.

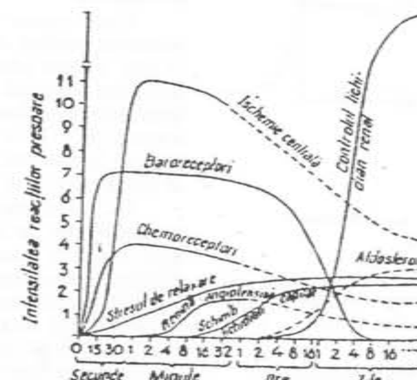


Fig.7.40. Secvenţa răspunsurilor compensatoare neuro-umorale (după Guyton, 1973).

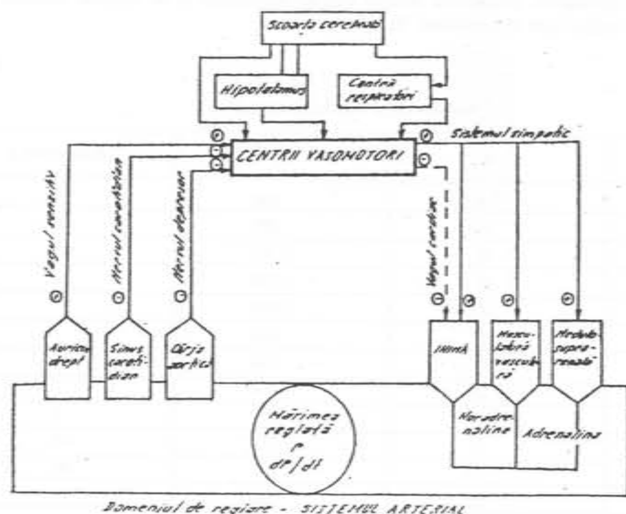


Fig.7.41. Schema reglării cibernetice a presiunii sanguine. P, presiune. dP/dt, diferenţă sistolo-diastolică.

Conţinând elemente componente comune (centri de comandă, mărime comandată şi conexiune inversă) şi comportându-se analog circuitelor din maşinile cu comandă automată, cordul şi vasele sunt reglate de rezultatul propriei lor activităţi prin mecanisme de *feed-back* negativ şi pozitiv (fig. 7.41).

Conexiunea inversă este reprezentată de nervii depresori Hering şi Ludwig-Cyon, care transmit în permanenţă semnalele electrice determinate de excitarea zonelor reflexogene la centrii vasomotori din bulb. Detectarea variaţiilor în plus sau în minus ale presiunii şi gazelor sanguine se face cu ajutorul receptorilor de la nivelul sinusului carotidian şi zonei endocardo-aortice, care îndeplinesc rol de veritabili traductori ai semnalelor preso- şi chemoreceptoare în influx nervos. Frecvenţa şi amplitudinea potenţialelor de acţiune ale nervilor depresori cresc în condiţiile distensiei zonelor reflexogene şi scad odată cu coborârea presiunii sanguine sub valorile normale.

În funcţie de mesajele sosite la centrii vasomotori, pornesc impulsuri corectoare spre obiectul comandat, reprezentat în cazul de faţă de inimă şi vase, pe calea nervilor simpatico-parasimpatici. La rândul său, răspunsul efectorului cardio-vascular influenţează, prin bucla creată de conexiunea inversă, activitatea sistemului de comandă, realizând un control permanent asupra acestuia, în vederea evitării erorilor şi adaptării la noile condiţii de funcţionare.

Conexiunea inversă este calea prin care variabila controlată este evaluată la nivelul centrului de control, în scopul elaborării comenzilor de ajustare. Acest mod de reglare se numeşte *feed-back* negativ (adică de contracarare) şi este cel mai ades folosit în sens homeostatic. Adică variaţiile într-un sens sau altul ale presiunii arteriale sunt compensate prin efecte de sens opus. Fenomene de *feed-back* pozitiv, ce asigură auto-amplificarea unei modificări de presiune arterială, pot să apară în cadrul agravării unor situaţii patologice, ca, de exemplu, după depăşirea posibilităţilor de contracarare a hipotensiunii din starea de şoc.

În cadrul unor fenomene de *feed-back* negativ, variaţiile presiunii arteriale şi ale fluxului sanguin renal sunt compensate prin variaţii corespunzătoare ale secreţiei de renină (fig. 7.42). Astfel, scăderea presiunii arteriale şi a fluxului sanguin renal determină o hipoxie relativă şi creşterea eliberării de renină,

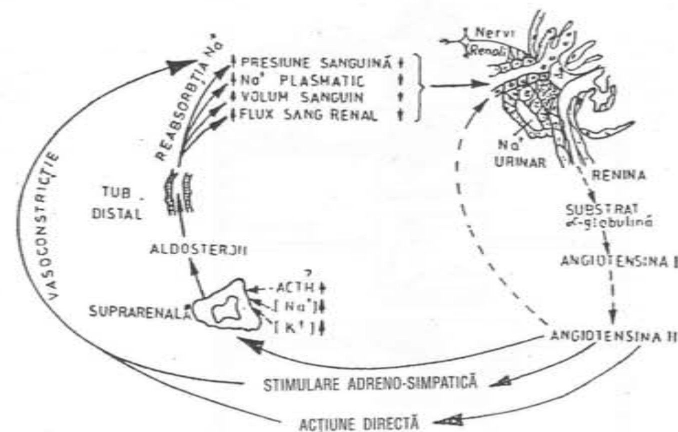


Fig. 7.42. Rolul circulaţiei în autoreglarea sistemului renină-angiotensină.

cu efecte mediate de angiotensina II (vasoconstrictoare, aldosterono- şi catecolamino-eliberatoare), în final determinând redresarea presională. Creşterea fluxului sanguin renal şi a natremiei, indicatoare de context pro-hipertensiv, induce scăderea secreţiei de renină, cu efecte compensatoare hipotensive.

Modificând activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, presiunea arterială influenţează ambele componente, volemică şi vasculară, ale homeostaziei circulatorii, în vederea restabilirii şi menţinerii sale în limite constante.

În felul acesta, autoreglarea cibernetică a presiunii arteriale priveşte nu numai reglarea neuro-reflexă de scurtă durată, ci se extinde şi asupra autoreglării hormonale de lungă durată.

7.3.3.4. Consecinţe ale creşterilor presionale de lungă durată

Hipertensiunea arterială, ca situaţie patologică, a suferit numeroase redefiniri de-a lungul timpului, în prezent fiind stabilite repere diagnostice detaliate, acceptate internaţional, care sunt subiect de permanentă analiză critică în funcţie de rezultatul cercetărilor din domeniu. Nu orice creştere a presiunii arteriale peste valorile normale constituie hipertensiune arterială. În esenţă, se poate considera că hipertensiunea arterială reprezintă prezenţa pe termen lung a unor valori presionale de peste 135 mmHg sistolic şi 90 mmHg diastolic. Se poate considera că hipertensiunea arterială nu este o boală în sine, ci reprezintă o condiţie patologică ce evoluează spre complicaţii grave, însoţite de speranţă de viaţă scăzută, din care menţionăm insuficienţa cardiacă, cardiopatia ischemică şi rupturile vasculare (ce conduc la hemoragie şi infarct, cu importanţă deosebită în termeni de morbiditate, complicaţii şi mortalitate, când se produc la nivel cerebral şi renal).

Una din metodele clasice folosite pentru inducerea experimentală a hipertensiunii arteriale, ce arată clar importanţa echilibrului volemic şi a implicării renale în controlul presiunii pe termen lung, este descrisă în continuare. Scăderea masei renale funcţionale cu 70% duce la o creştere mică de presiune arterială doar de 6 mmHg. În asemenea condiţii, impunerea pentru două săptămâni a unui regim hidric cu soluţie salină în loc de apă potabilă duce la supraîncărcare hidrică însoţită de o creştere presională mare, de 40 mmHg. Revenirea la ingestia de apă potabilă duce la restabilirea rapidă (două zile) a valorilor presionale normale.

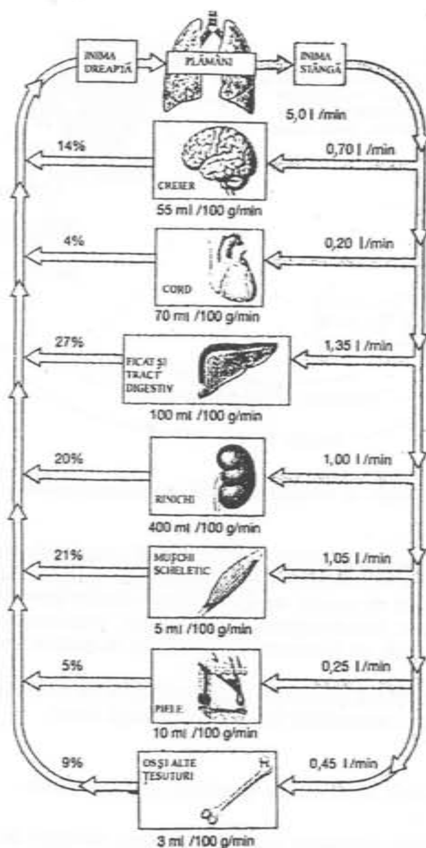


Fig. 7.43. Distribuţia sângelui în corpul uman în repaus.

7.3.4. DISTRIBUŢIA TISULARĂ A FLUXULUI SANGUIN

Debitul sanguin este distribuit pe organe şi segmentele lor (fig. 7.43) prin modificări de secţiune transversală a arterelor. Arteriolele şi arterele mici (diametru <0,1 mm) reprezintă componenta majoră a rezistenţei periferice. Reţeaua vasculară este foarte ramificată (de 8–13 ori succesiv) pentru a asigura proximitatea celulelor faţă de sursa de oxigen şi nutrimente, adică minimizarea distanţei de difuzie (maximum 25 μm de la oricare celulă la cel mai apropiat capilar), prin prezenţa a 10^{10} capilare în întregul organism (tabelul 7.II). Capilarele au 4–9 μm diametru, 0,5 μm grosimea peretelui, –500 m^2 suprafaţa

totală a peretelui, fante parietale largi de 7 nm. Ultimele ramificaţii arteriale sunt metarteriolele, care, împreună cu sfincterul precapilar, reprezintă ultimul etaj de distribuţie şi de reglare; datorită vasomoţiei, circulaţia prin fiecare capilar este intermitentă în repaus.

TABELUL 7.II

Vascularizaţia diferitelor organe

Organ	%	*ml/min*	*ml/min/100 g*
cord	4	200	70
creier	14	700	50
rinichi	22	1 100	360
ficat	27	1 350	95
portal	*21*	*1 050*	
arterial	*6*	*300*	
musculatură	15	750	4
oase	5	250	3
tegument	6	300	3
tiroidă	1	50	160
suprarenale	0.5	25	300
altele	5.5	275	
total	100	5 000	

7.3.4.1. Controlul microcirculaţiei de către sistemul nervos vegetativ

Arterele prezintă la nivelul adventicei un plex „perivascular" (acesta este mai slab reprezentat la nivel venos), format din fibre subţiri nemielinizate, cu numeroase varicozităţi, sediul eliberării neurotransmiţătorilor. Cu toate că nu există o membrană postsinaptică delimitată, specializată, în cazul acestei joncţiuni neuro-efectoare, termenul de sinapsă şi cele derivate sunt folosite în descrierea controlului nervos al muşchiului neted vascular la acest nivel. Fibrele menţionate sunt terminaţii axonale ale neuronilor simpatici, cu corpul celular plasat în ganglionii paravertebrali. Vasele sanguine mai posedă şi inervaţie senzitivă, iar în unele teritorii fibre motorii parasimpatice determină vasodilataţie. Alte fibre motorii sunt cele vasodilatatoare simpatice şi cele non-adrenergice non-colinergice (NANC). Dintre cele două componente ale sistemului nervos vegetativ, cea simpatică este mult mai bine reprezentată şi mai activă la nivel vascular. Există un puternic tonus simpatic vasoconstrictor; vasodilataţia neurogenă poate fi determinată prin inhibiţie presinaptică.

Noradrenalina, ca mediator principal, cotransmiţătorii ATP şi neuropeptidul Y acţionează sinergic, prin intermediul receptorilor corespunzători din membrana miocitului neted vascular, pentru a asigura cotransmisia în această joncţiune neuro-efectoare simpatică. Vasoconstricţia simpatică este mediată mai ales de adrenoceptorii postsinaptici α_1 (uneori şi α_2) şi, în oarecare măsură, de purinoceptori P_{2x}. Contracţia neurogenă a muşchiului neted vascular este determinată de influxul de calciu prin canale receptor-operate, controlate direct de receptori P_{2x} şi de activarea eliberării de calciu IP_3-dependentă de către α_1-adrenoceptori, cu o contribuţie majoră a canalelor de calciu de tip L, ca rezultat al depolarizării.

Eliberarea mediatorilor este inhibată de noradrenalină (prin acţiune pe α_2-adrenoceptorii presinaptici), NO de origine neuronală (NANC) şi endotelială, acetilcolină, ce acţionează direct asupra receptorilor presinaptici muscarinici, sau prin stimularea eliberării endoteliale de NO, ca şi de factori implicaţi în autoreglarea metabolică şi inflamaţie. Aceste ultime două mecanisme sunt funcţional cele mai importante, realizând eficienţa vasodilataţiei în pofida tonusului simpatic. Eliberarea poate fi crescută de noradrenalină (prin acţiunea pe receptorii β presinaptici) şi de către angiotensina II.

Controlul nervos este important pentru reglarea presiunii arteriale, distribuţia debitului sanguin, ca şi pentru ajustarea presiunii capilare de către balanţa dintre contracţia sfincterelor pre- şi postcapilare.

7.3.4.2. Controlul local al microcirculaţiei

Aportul sanguin este eficient adaptat mai multor necesităţi tisulare:
- aport de oxigen şi nutrimente (glucoză, acizi graşi, aminoacizi),
- îndepărtarea bioxidului de carbon şi a ionilor de hidrogen,
- aducerea la celulele-ţintă a diverselor substanţe bioactive,
- limitarea variaţiilor concentraţiilor ionice în interstiţiu.

În multe organe, funcţiile speciale depind direct de o perfuzie sanguină adecvată. Astfel sunt termoliza cutanată şi excreţia renală.

Controlul pe termen scurt (secunde, minute) este realizat prin modificarea diametrului arterial, ca rezultat al modificării tonusului muşchiului neted. O creştere de opt ori a activităţii metabolice poate duce la nivelul muşchiului scheletic la o creştere de patru ori a debitului sanguin, în timp ce o scădere a aportului de oxigen la 25% determină triplarea debitului.

Substanţele vasodilatatoare de origine locală implicate în controlul metabolic al debitului sanguin includ: adenozina (ATP), CO_2 (pH, acid lactic), ionii de potasiu.

Vasomoţia este constricţia periodică a metarteriolelor şi sfincterelor precapilare. Hiperemie reactivă înseamnă vasodilataţie postischemică.

Hiperemie activă (funcţională) înseamnă vasodilataţie concomitentă cu o creştere a activităţii tisulare.

Autoreglarea, prin mecanisme metabolice şi miogene, constă în menţinerea debitului sanguin bazal în condiţiile modificărilor de presiune. Intervalul de autoreglare (75–175 mmHg), ca şi eficienţa acesteia, variază de la un ţesut la altul. Vom discuta mai jos implicarea NO în medierea vasodilataţiei de răspuns la modificări intravasculare şi stres de forfecare.

Hiperemie reactivă (postischemică) înseamnă o creştere tranzitorie a debitului sanguin local peste valorile de repaus, produsă după ce cauza unei stări de ischemie (hipoxie prin hipoperfuzie obstructivă sau compresivă) a fost îndepărtată.

Controlul pe termen lung (zile, luni) implică modificări de morfologie vasculară, ce se produc mai rapid la vârste tinere. Aici se încadrează, de exemplu, angiogeneza ca răspuns la ischemie, activitate crescută, creştere, toate fiind însoţite de un deficit relativ al aportului de oxigen. Factorii de creştere sunt extrem de numeroşi, reprezentaţi de oligopeptide de diverse tipuri şi origini tisulare. Deschiderea vaselor colaterale se produce în decurs de minute, iar creşterea vasculară are loc în interval de câteva zile (coronare). Proliferarea începe prin înmugurirea de la nivelul venulelor, cu disoluţia membranei bazale şi proliferarea celulelor endoteliale şi continuă cu formarea chemotactică a unor extensii de tip cordon celular, urmată de plierea acestora în formă de tub şi conectarea în anse de diferite lungimi şi, eventual, invazia lor cu miocite netede.

7.3.4.3. Reglarea activităţii muşchiului neted prin intermediul endoteliului

Endoteliul vascular, un monostrat subţire de celule dispuse pe suprafaţa internă a vaselor sanguine, prezintă numeroase şi variate roluri funcţionale. Endoteliul capilar este esenţial în schimburile de substanţe dintre sânge şi ţesuturi. Endoteliul oferă vaselor sanguine o suprafaţă internă netedă, necesară pentru prevenirea trombozelor. Celulele endoteliale secretă factori de creştere, macromolecule ale matricei extracelulare şi sunt implicate în metabolismul lipoproteinelor circulante. Endoteliul influenţează tonusul vascular direct, prin factorii vasoactivi secretaţi, şi indirect, prin preluarea şi metabolismul substanţelor vasoactive (catecolamine, nucleotide adeninice etc.).

Celulele endoteliale sunt capabile să secrete factori relaxanţi şi contractanţi, ca răspuns la diverşi stimuli. Acesta este poate cel mai bun exemplu de secreţie paracrină specializată. Factorii relaxanţi derivaţi

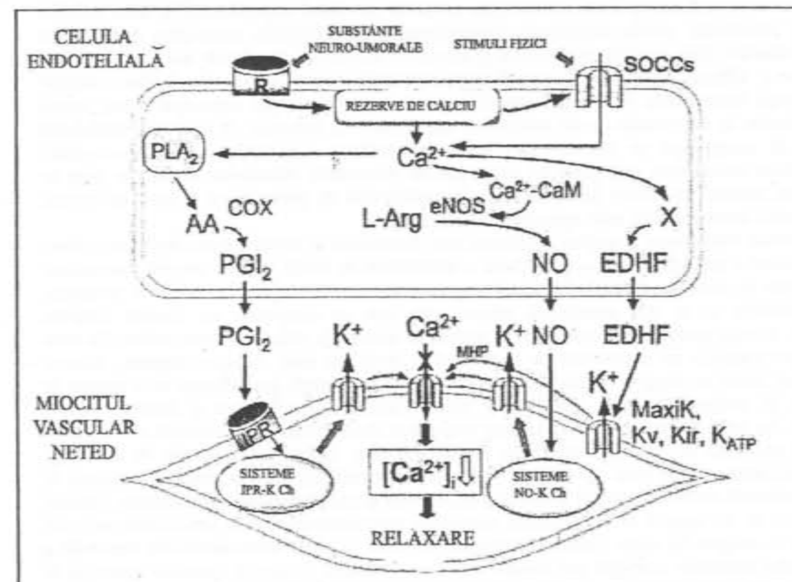


Fig. 7.44. Factori relaxanţi de origine endotelială şi mecanisme de acţiune: SOCCs, canale de calciu operate de rezerve. PLA_2, fosfolipaza A_2. CaM, calmodulina. COX, ciclooxigenaza. L-Arg, L-arginina. eNOS, nitric oxid sintetaza de tip endotelial. PGI_2, prostaciclina. NO, oxidul nitric. EDHF, factorul hiperpolarizant derivat din endoteliu. IPR, receptori pentru izoprostani. K Ch, canale de potasiu. MaxiK, canale de potasiu cu conductanţă mare activate de calciu. Kv, canale de potasiu voltaj-dependente. Kir, canale de potasiu cu rectificare spre interior. K_{ATP}, canale de potasiu activate de scăderea ATP. MHP, hiperpolarizare membranară.

din endoteliu (EDRF) cunoscuţi până în prezent sunt (fig. 7.44): oxidul nitric (NO), prostaciclina (PGI_2) şi factorul hiperpolarizant derivat din endoteliu (EDHF), a cărui natură chimică nu este cunoscută. În inflamaţie, endoteliul este şi o sursă de factor de activare plachetară. Dintre factorii vasoconstrictori de origine endotelială, peptidul numit endotelină este reprezentativ.

Astăzi, implicaţiile endoteliului în hemodinamică prin controlul calibrului vascular sunt din ce în ce mai mult privite prin prisma unităţii morfo-funcţionale pe care acesta o realizează cu muşchiul neted vascular şi cu elementele de inervaţie prezente la nivel parietal. În acest context, importanţa factorilor derivaţi din endoteliu în geneza şi evoluţia unei largi varietăţi de boli este recunoscută şi intens investigată, atenuarea eliberării de EDRF fiind asociată cu evoluţia aterosclerozei, diabetului, cancerului metastatic etc.

Un rol funcţional important al endoteliului este implicarea sa în coordonarea fenomenelor vasomotorii. Arterele mici, cu diametrul de ordinul câtorva zecimi de milimetru, sunt cele care prin variaţii de calibru realizează controlul distribuţiei fluxului sanguin la nivel tisular şi contribuie major la determinarea rezistenţei periferice. În sectorul de rezistenţă proximal, semnalele pentru dilataţie metabolică nu acţionează direct; corelaţia funcţională cu vasele din aval este asigurată prin relaxare dependentă de debit şi prin conducere în amonte a perturbărilor de potenţial membranar prin joncţiuni comunicante.

Se descriu patru moduri fundamentale de transmitere a mesajelor prin joncţiunile comunicante: difuziunea pasivă a mesagerilor secunzi; unda regenerativă de calciu; conducerea electrotonică a modificărilor de potenţial membranar şi potenţialul de acţiune regenerativ (în celulele *„electric excitabile"*).

Celulele endoteliale sunt cuplate prin joncţiuni comunicante, alcătuite din proteine speciale numite conexine. De asemenea, comunicarea intercelulară prin astfel de joncţiuni se realizează şi între celulele endoteliale şi cele musculare netede subiacente (comunicare heterocelulară), permiţând transmiterea bidirecţională a informaţiei între celulele endoteliale şi miocitele netede. În arteriolele unde endoteliul şi stratul muscular au o mărime comparabilă, modificarea potenţialului membranar la nivelul celulelor endoteliale se propagă electrotonic la celulele musculare netede şi invers. În arteriolele unde stratul muscular este excedentar în comparaţie cu cel endotelial, modificarea de potenţial de la nivelul miocitelor netede este mică, în comparaţie cu cea din endoteliul unistratificat. Consecinţa este că potenţialul membranar al celulelor endoteliale este puternic influenţat de potenţialul miocitelor netede, în timp ce potenţialul miocitelor netede este relativ insensibil faţă de modificările de potenţial de la nivel endotelial. Deci, aici comunicarea heterocelulară este aproape unidirecţională.

Pentru a determina rolul precis al unităţii reglatoare mio-endoteliale în îmbunătăţirea perfuziei tisulare şi în reglarea metabolică a debitului local, s-au publicat o multitudine de studii privind celulele endoteliale, reactivitatea vasculară şi perfuzia tisulară. În acord cu acest concept al reglării metabolice intrinseci, vasodilataţia în ţesuturile cu o rată metabolică relativ mare este în competiţie cu tonusul simpatic vasoconstrictor, prin aceasta ajustându-se balanţa între cererea şi aportul de oxigen la nivel tisular. Cu toate că structurile oxigen-sensibile ce acţionează la nivel tisular local nu sunt complet înţelese, celulele endoteliale în contact direct cu sângele au anumite proprietăţi care le conferă posibilitatea de a acţiona ca un veritabil senzor de oxigen. Detecţia nivelului de oxigen implică depolarizarea şi hiperpolarizarea celulelor endoteliale, iar comunicarea este realizată prin propagarea electronică prin joncţiunile comunicante intercelulare dintre endoteliu şi muşchiul neted. În timpul hipoxiei, capacitatea ţesutului de a extrage oxigenul şi de a minimiza aria de şunt (cu rată de perfuzie relativ ridicată faţă de preluarea tisulară de oxigen) poate fi considerată un test integrativ al funcţiei endoteliale şi coordonării microcirculaţiei. Celulele endoteliale par a juca un rol central în coordonarea sistemului microcirculator şi în favorizarea perfuziei tisulare şi a ofertei de oxigen. În unele situaţii patologice, cuplarea celulară interendotelială anormală şi perturbarea răspunsului arteriolar propagat pot explica afectarea perfuziei tisulare şi extracţia anormală de oxigen.

Oxidul nitric. Dintre factorii relaxanţi derivaţi din endoteliu, cel mai cunoscut este oxidul nitric. Oxidul nitric (NO) este o moleculă-semnal cu multiple funcţii în diverse ţesuturi. NO este produs, alături de citrulină, din L-arginină, sub acţiunea catalitică exercitată de nitric oxid sintetază (NOS).

NOS este prezentă în endoteliul vascular, muşchiul neted şi cardiac, neuroni şi multe alte tipuri de celule. Ea poate fi constitutivă (cNOS) sau inductibilă (iNOS; NOS tip II). Forma iNOS nu este calciu-dependentă, fiind activată de citokine (factorul de necroză tumorală, interleukine) şi de endotoxine bacteriene lipopolizaharidice, cu posibile implicaţii în inflamaţie. Efectul asupra expresiei genice este manifest după câteva ore, iar nivelul de producţie a NO poate fi de mii de ori mai ridicat decât la stimularea cNOS. NO este produs continuu prin activitatea cNOS. În condiţii fiziologice, cNOS din celulele endoteliale este reprezentată predominant de forma caracteristică, endotelială (eNOS; NOS tip III), diferită de cea neuronală (cerebrală, nNOS, NOS tip I).

Activitatea cNOS este stimulată de diverse substanţe ce acţionează la nivelul receptorilor plasmalemali (acetilcolina, adrenalina şi noradrenalina, bradikinina, histamina, serotonina, ATP, ADP, insulina, trombina, vasopresina, oxitocina, substanţa P, peptidul corelat cu gena calcitoninei (CGRP), peptidul vasoactiv intestinal). Ca urmare, se produce o creştere a calciului citosolic, prin influx şi eliberare reticulară. La fel ca în multe alte linii de semnalizare intracelulară, calciul crescut formează un complex cu calmodulina pentru activarea NOS. NOS necesită cel puţin cinci cofactori pentru funcţionare optimă: NADPH, tetrahidrobiopterina, FAD, FMN şi o grupare heminică (protoporfirina IX).

Funcţiile NO la nivelul aparatului cardio-vascular includ: vasodilataţia dependentă de debit, vasodilataţia indusă de diverse molecule semnal (inclusiv efectul moderator faţă de acţiuni vasoconstrictoare), rolul antitrombotic, prin inhibarea aderării plachetare, şi antiinflamator, prin inhibarea aderării leucocitare, efectul antiproliferativ, precum şi o participare complexă în tabloul radicalilor liberi. Interacţiunea NO cu endoteliul vascular determină creşterea permeabilităţii celulare şi favorizează pătrunderea, în şi prin intimă, a unor componente intravasculare. Una din cele mai importante implicaţii funcţionale pentru NO este vasodilataţia determinată de debit, unde o creştere a debitului creşte forţa de forfecare (stres tangenţial),

producând vasodilataţie NO-dependentă. Reducerea producţiei de NO în cadrul disfuncţiei endoteliale poate contribui la mecanismele patogene din spasmul coronarian, hipertensiunea arterială, tromboze, inflamaţii. Diminuarea eliberării endoteliale de NO prezintă corelaţii cu: vârsta înaintată, dislipidemiile, ateroscleroza, diabetul zaharat, obezitatea.

Un mecanism implicat în multe din acţiunile menţionate ale NO este creşterea nivelului de cGMP în celulele ţintă, prin activarea intracelulară directă a guanilat ciclazei solubile. NO induce acumularea de cGMP atât în miocitele netede, cât şi în celulele endoteliale. În miocitele netede, această acumulare iniţiază o secvenţă de evenimente care au ca rezultat defosforilarea lanţului uşor al miozinei, cu relaxare vasculară consecutivă. Mecanismele dependente de cGMP cuprind şi hiperpolarizarea prin activarea canalelor de potasiu, iar NO are şi efect direct de activare a K_{Ca}.

Deşi mecanismele prin care cGMP promovează relaxarea muşchiului neted sunt încă discutate, linia de acţiune acceptată (vezi fig. 7.44) include activarea PKG şi fosforilările prin care aceasta determină scăderea calciului citosolic (prin diminuarea influxului şi stimularea extruziei), precum şi scăderea sensibilităţii la calciu a aparatului contractil. Acestea sunt reflectate, în ultimă instanţă, prin scăderea fosforilării lanţului uşor al miozinei (vezi fig. 7.44), clasic, datorită scăderii activităţii kinazei specifice (MLCK), dar posibil şi prin activarea fosfatazei corespunzătoare (MLCP), după cum indică cercetări mai recente. Printr-un mecanism similar de activare a guanilat ciclazei, cu formare de ciclic GMP şi efectele consecutive, se produce în mare măsură acţiunea vasculară a compuşilor ce aparţin clasei numite generic nitroderivaţi vasodilatatori (nitroglicerină, nitroprusiat de sodiu, nitraţi şi nitriţi organici şi anorganici).

Prostaciclina. PGI_2 este generată de către microzomii vaselor sanguine; capacitatea peretelui vaselor mari de a sintetiza PGI_2 este mai mare la nivelul intimei şi scade progresiv către adventice. PGI_2 este cel mai puternic inhibitor cunoscut al agregării plachetare şi un vasodilatator al tuturor paturilor vasculare testate, fiind un agent hipotensor puternic. În numeroase teritorii vasculare, o parte din relaxarea şi hiperpolarizarea endotelio-dependentă a muşchiului neted vascular este mediată de prostaciclina de origine endotelială. Prostanoizii vasodilatatori induc relaxare prin stimularea sintezei de cAMP; acesta stimulează extruzia calciului din citosol şi scade sensibilitatea la calciu a aparatului contractil. PGI_2 determină şi activarea canalelor de potasiu dependente de ATP (K_{ATP}) din celula musculară netedă, tot prin creşterea (vezi fig. 7.44). Atât NO cât şi PGI_2 sunt capabili să activeze canalele de K^+ cu rectificare întârziată (Kdr) din celula netedă musculară vasculară.

Factori hiperpolarizanţi derivaţi din endoteliu. Pentru a putea explica pe deplin modalitatea prin care endoteliul intervine în modularea activităţii musculaturii netede vasculare, mulţi autori au descris existenţa unui factor difuzibil hiperpolarizant, numit EDHF, care acţionează predominant prin activarea canalelor de potasiu dependente de calciu (K_{Ca}), iar hiperpolarizarea rezultată determină relaxarea miocitelor netede vasculare, datorită efectului de scădere a influxului de calciu voltaj-dependent. Natura chimică a EDHF nu a fost încă stabilită, candidaţii fiind reprezentaţi de acizi epoxieicosatrienoici (EET), anandamidă, apă oxigenată, potasiu extracelular uşor crescut. Există diferenţe considerabile între diferite teritorii privind contribuţia relativă a factorilor relaxanţi de origine endotelială la fenomenul de vasodilataţie dependentă de endoteliu.

Mecanismele prin care substanţele vasoactive determină hiperpolarizare sunt multiple. NO determină direct activarea canalelor de K^+ dependente de calciu (K_{Ca}), cât şi, indirect, activarea canalelor de K^+ dependente de ATP (K_{ATP}), prin creşterea concentraţiei intracelulare de cGMP (vezi fig. 7.44).

Relaxarea endotelio-dependentă neatribuită NO sau PGI_2 poate fi mediată de metaboliţi ai acidului arahidonic produşi pe calea citocrom P-450 monooxidazei. Aceasta generează EET, cu efect relaxant, şi acizi hidroxieicosatetranoici, care determină contracţia miocitului neted vascular. EET (5,6-EET; 8,9-EET; 11,12-EET şi 14,15-EET) sunt produşi de endoteliul vascular intact, determinând depolarizare şi relaxare prin activarea K_{Ca}.

Anandamida (canabinoid endogen) este un factor hiperpolarizant slab, ce determină relaxare endotelio-dependentă, de asemenea prin creşterea efluxului de potasiu. Canabinoizii endogeni, inclusiv aciletanolamida şi 2-arahidonil-glicerolul, activează receptorii canabinoizi din ţesuturile nervoase şi periferice. Anandamida exogenă, ca şi delta-tetrahidrocanabinolul, determină vasodilataţia arteriolelor cerebrale şi din alte teritorii, dar, până în prezent, nu s-au acumulat date suficiente care să confirme rolul de EDHF al anandamidei de origine endotelială.

Unele specii reactive ale oxigenului (radicalul hidroxil sau peroxidul de hidrogen) sunt considerate factori hiperpolarizanți derivați din endoteliu, dar efectele lor sunt slabe comparativ cu ceilalți compuși descriși, iar superoxid dismutaza și catalaza au efect redus sau chiar nu au nici un efect asupra relaxărilor mediate de EDHF în diverse paturi vasculare. Apa oxigenată poate fi produsă la nivel endotelial sub acțiunea NOS, în condițiile decuplării dintre acțiunea sa enzimatică asupra argininei de producerea de NO, și a fost descrisă ca EDHF într-un număr de studii recente.

Orice efect de activare a efluxului de K^+ poate duce la o ușoară creștere locală a concentrației sale extracelulare, cu efect hiperpolarizant conform ecuației Goldman aplicată pentru membrana miocitului neted. Există un număr de teritorii vasculare la diverse mamifere unde K^+ de origine endotelială poate fi considerat EDHF.

Endotelina. Endotelinele (ET) sunt peptide vasoconstrictoare de origine endotelială; celulele endoteliale vasculare produc numai ET1. Producția de ET1 este reglată de numeroși factori: forțele tangențiale datorate fluxului sanguin și întinderea peretelui vascular prin presiunea sanguină. Producția bazală de ET este stimulată de diverși factori chimici: adrenalină, angiotensină II, vasopresină, trombină, interleukina 1, ionoforul de calciu A23187.

ET produce o varietate de efecte în organism. La nivelul aparatului cardio-vascular determină vasoconstricție prin acțiune directă asupra mușchiului neted, dar și vasodilatație endotelio-dependentă (autocrin), efecte inotrop pozitive, cronotrop pozitive și bronhoconstrictoare. ET este un foarte puternic constrictor al mușchiului neted, dar induce și proliferarea mușchiului neted vascular. Efectele vasoconstrictoare ale endotelinei sunt dublate de natriureză, ca urmare a inhibiției transportului activ de sodiu la nivelul tubilor uriniferi. În felul acesta, endotelina pare să participe la reglarea presiunii arteriale pe cale dublă, atât vasculară, cât și volemică.

ET1 este compusă din 21 de aminoacizi (2 492 Da) și este sintetizată inițial ca un precursor peptidic lung, pre-proendotelină. ET1 finală se formează din precursorul polipeptidic (203 aminoacizi) pe o cale proteolică (endo- și carboxipeptidaze) specifică pentru ET1 și izopeptide, ce conduce mai întâi la un intermediar de 39 de aminoacizi (big ET1). Astfel, după îndepărtarea semnalului peptidic, rezultă pro-ET1, procesat de o convertază pentru a produce big ET1. Acesta este clivat de o endopeptidază (enzima de conversie a ET, o protează neobișnuită, care poate fi o metaloproteinază neutră asociată cu plasmalema), rezultând ET1.

S-au descris câteva subtipuri de receptori pentru ET. Primul (ET_A; *A* de la aortă) are o afinitate mai mare pentru ET1 și ET2 decât pentru ET3, iar al doilea (ET_B; *B* de la bronhii) are aceeași afinitate pentru diferitele ET. ET_A este prezent în celulele musculare netede vasculare sugerând că ET1, care se leagă de receptorii din aceste celule, acționează ca un reglator local al homeostaziei cardio-vasculare. Acești receptori fac parte din familia receptorilor cuplați cu proteine G.

În patul vascular, ET_A de la nivelul celulelor musculare netede mediază contracția, pe când ET_B există în celulele endoteliale și mediază eliberarea de factori relaxanți, cum ar fi NO și PGI_2. ET_{B1} se găsește la nivelul endoteliului și mediază eliberarea de factori relaxanți, ET_{B2} se găsește la nivelul mușchiului neted și mediază contracția. Un alt tip de receptor pentru ET (ET_C) are afinitate mare pentru ET3, dar redusă pentru ET1 și 2 și nu a fost detectat în țesuturile de mamifer.

7.4. CIRCULAȚIA CAPILARĂ

Capilarele reprezintă segmentul intermediar al arborelui vascular situat între artere și vene, cu rol esențial în asigurarea schimburilor lichidiene, nervoase și nutritive tisulare. Împreună cu arteriolele din care derivă și venulele cu care se continuă, ele formează patul vascular terminal al microcirculației, cu particularități structurale și funcționale.

Cele trei componente ale patului vascular terminal constituie o veritabilă unitate funcțională a microcirculației care asigură adaptarea fluxului sanguin și schimburilor lichidiene arterio-capilare la necesitățile variabile ale circulației locale.

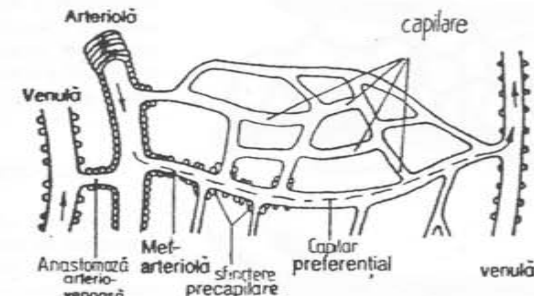


Fig. 7.45. Patul vascular terminal.

Venulele, participând împreună cu capilarele la schimburile lichidiene ce au loc între sânge și lichidul interstițial, contribuie la realizarea atât a suprafeței mari de contact dintre cele două medii, cât și a timpului necesar efectuării acestora.

7.4.1. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ALE CAPILARELOR

Structură. O primă particularitate a capilarelor o constituie faptul că nu prezintă musculatură netedă. După descoperirea lor de către Malpighi (1661), au început să apară date morfologice care atrăgeau atenția, într-un prim moment, asupra structurii microscopice diferite a vaselor. Ulterior, s-a precizat că, pe măsură ce se ramifică și-și reduc diametrul, arteriolele conțin musculatură netedă din ce în ce mai redusă. La nivelul metarteriolelor apar discontinuități ale acesteia, care sfârșesc în teritoriul precapilar cu un veritabil sfincter muscular (fig. 7.45).

Sistemul arterial se ramifică repetat, rezultând mai mult de 40 de miliarde de capilare. Capilarele reprezintă un sistem de legătură între circulația arterială și cea venoasă și fac parte din sistemul vascular de joasă presiune, alături de circulația venoasă, pulmonară și limfatică. Pe lângă asigurarea schimburilor nutritive, în condiții bazale și de activitate, rolul circulației capilare cuprinde și aspecte particulare, cum ar fi implicarea în termoreglare. Capilarele sistemice conțin 5–7% din volumul sanguin total și asigură schimbul permanent de apă și ioni între spațiul intravascular și cel interstițial, având un rol esențial în mecanismele homeostaziei hidroelectrolitice.

Particularitățile morfo-funcționale ale circulației capilare (vezi fig. 7.46, 7.47) sunt subordonate funcției de schimb. Astfel, la o lungime individuală de ~0,6 mm și un diametru de 5–20 μm (mai subțiri la capătul arterial), suprafața totală de secțiune la nivel capilar este de aproximativ 4 000 cm^2, iar suprafața totală a peretelui capilar (1 μm grosime) este de ~6 300 m^2. Densitatea capilarelor este variabilă în funcție de țesut (6 000/mm^3 în plămân, creier, glande endocrine; 5 000/mm^3 în miocard; 400–3 000/mm^3 în mușchi scheletic și piele), dar, în general, fiecare celulă se găsește la distanță maximă de 60–80 μm față de cel mai apropiat capilar.

Mai multe capilare rezultă dintr-o metarteriolă și sunt colectate de o venulă, în multe țesuturi capilarele având aspect de rețea anastomotică (fig. 7.46). Peretele muscular al metarteriolei este discontinuu, iar ultimul inel muscular se comportă ca un sfincter precapilar (poartă de intrare). Venulele sunt vase mai largi decât arteriolele, cu perete muscular continuu. În rețeaua capilară există capilare adevărate, care prezintă sfincter precapilar și canale preferențiale, lipsite de sfincter precapilar. Aceste canale diferă de anastomozele arterio-venoase (șunturi), care au perete muscular. Anastomoze arterio-venoase, cu efect de scurtcircuitare a patului capilar, sunt prezente în pielea extremităților, tubul digestiv, plămân. În unele țesuturi (mușchi scheletic), nu sunt evidente căile de șunt, dar acest tip de circulație poate fi demonstrată, fiind numită șunt fiziologic. Cu alte cuvinte, sângele poate curge permanent din arteriolă spre venulă în perioadele de activitate metabolică

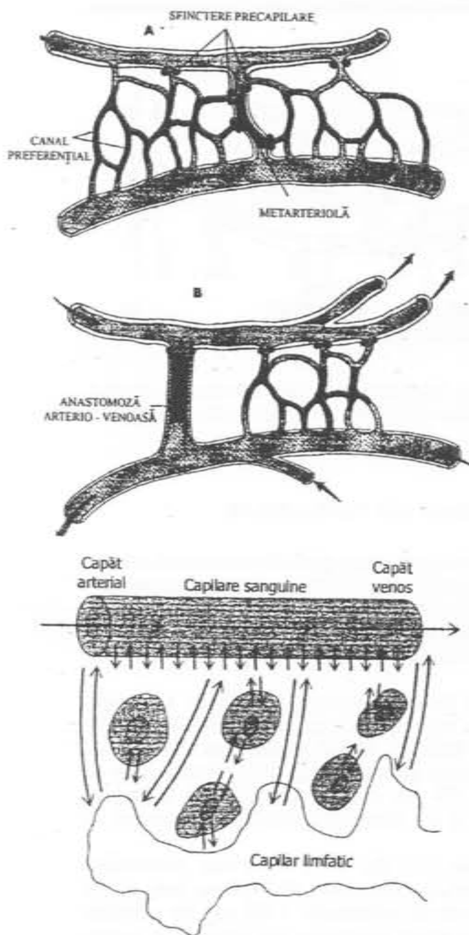


Fig. 7.46. Organizarea funcțională a rețelei capilare pentru asigurarea perfuziei tisulare și a schimburilor de substanță capilaro-tisulare.

redusă, când multe sfinctere precapilare sunt închise, reprezentând o sursă imediată de sânge în caz de necesitate. Circulația prin capilarele adevărate fiind subordonată necesităților metabolice tisulare, mai este numită și circulație nutritivă, în opoziție cu cea numită non-nutritivă, care șuntează patul capilar.

7.4.1.1. **Curgerea sângelui în capilare**

Curgerea sângelui printr-un capilar este determinată de presiunea arterială și de controlul local, dar, în ultimă instanță, de sfincterul precapilar. Doar 5–10% din capilare sunt deschise în mușchiul scheletic în repaus. În general, în comparație cu arterele, curgerea în capilare este lentă, nu prezintă fluctuații sistolo-diastolice de presiune și debit și este separată într-un șir central de hematii și un strat circular periferic de plasmă.

Intermitența perfuziei unui anumit capilar este determinată de vasomoția prezentă la nivel arteriolar, care condiționează tonusul sfincterului precapilar. Datorită proceselor de vasomoție are loc o închidere și deschidere ritmică a capilarelor (frecvența de deschidere/închidere a capilarelor în stare de repaus este de 6–12/minut), astfel încât numărul de capilare deschise (irigate) depinde de activitatea țesutului perfuzat, cu o repartiție diferențiată în același organ. Aceste modificări în debitul sanguin capilar sunt aparent distribuite neregulat, dar sunt ritmice și organizate. La nivelul mușchiului scheletic în repaus densitatea capilarelor deschise este de 200–300/mm^3, iar în activitate poate deveni de 10 ori mai mare.

Vasomoția metarteriolară este legată de curgerea în ansamblul teritoriului deservit, nefiind niciodată suficient de intensă pentru a opri complet curgerea sângelui în porțiunea respectivă de țesut, pe când vasomoția sfincterului precapilar poate opri complet perfuzia capilarului respectiv. Modificările presiunii transmurale condiționează statusul contractil al vaselor precapilare, astfel perfuzia capilarelor fiind corelată cu fenomenul de autoreglare, mai precis cu mecanismele sale miogene.

În sectorul capilar, viteza de circulație este redusă (0,5–0,8 mm/s), datorită suprafeței totale de secțiune foarte mari în comparație cu sectoarele din amonte. Viteza mică facilitează schimburile transparietale. Rezistența mare la curgere (ramuri multiple, calibru foarte redus) determină o importantă cădere de presiune în acest sector. Presiunea intracapilară este în segmentul arterial de 35–36 mmHg, în cel intermediar de 25 mmHg, iar în cel venos de 10–12 mmHg (valori determinate prin cateterism, metode izovolumetrice/izogravimetrice).

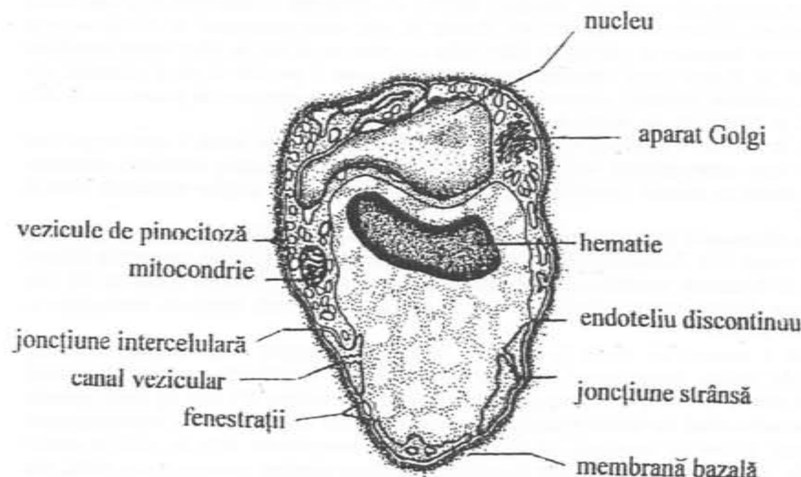


Fig. 7.47. Secțiune transversală prin capilarul sanguin.

Curgerea sângelui continuă să fie slab pulsatilă în segmentul arterial al capilarului (puls capilar), dar este continuă în capilarul propriu-zis și segmentul venos. În ce privește presiunea capilară efectivă, când metarteriola și sfincterul capilar sunt închise, presiunea este influențată de suprafața mare de secțiune a versantului venos (număr de capilare venoase mai mare decât al capilarelor arteriale).

Presiunea cu care sângele circulă în teritoriul capilar variază, de asemenea, la nivelul celor două segmente. Folosindu-se metoda directă a puncționării capilarului cu ajutorul unei micropipete conectate la un manometru cu mercur, s-a constatat că presiunea sanguină capilară este de 35–36 mmHg la nivelul patului arterial și scade la 10–12 mmHg în teritoriul său venos.

Determinarea cu ajutorul metodelor indirecte, bazate pe măsurarea presiunii necesare colabării patului capilar, dă valori ceva mai mici decât cele obținute cu metodele directe. Aceste valori variază în plus sau în minus, după cum capilarele se găsesc în stare de dilatație sau constricție. Dilatația capilară produsă fie de iritația locală prin mecanismul reflexului de axon, fie de creșterea temperaturii mediului ambiant, se însoțește de mărirea atât a presiunii cât și a vitezei de scurgere a sângelui capilar. Uneori poate apărea un veritabil puls capilar, care capătă o semnificație semiologică deosebită în anumite boli, cum este cazul insuficienței aortice.

7.4.1.2. **Structura peretelui capilar**

Peretele capilar (fig. 7.47) este alcătuit dintr-un epiteliu unistratificat pavimentos (celule plate așezate pe o membrană bazală). Fața luminală (vasculară) a endoteliului capilar prezintă un glicocalix membranar dezvoltat (un strat de polizaharide gros de 50 nm, ce se continuă și la nivelul porilor intracelulari). Această căptușeală glicoproteică are efect asupra permeabilității peretelui capilar, conținutului veziculelor de pinocitoză, precum și asupra hemodinamicii capilare. Ea deține, de asemenea, un rol proeminent în fenomenele de aderare a elementelor figurate la peretele capilar.

Grosimea foarte redusă a peretelui permite difuziunea într-un timp scurt, favorizând schimburile capilaro-tisulare. Datorită suprafeței totale de secțiune foarte mari, viteza de circulație a sângelui este

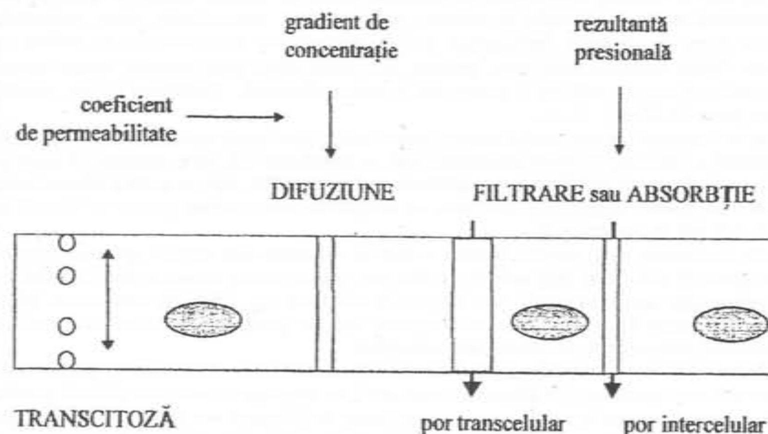


Fig. 7.48. Modalități ale transferului de substanțe prin peretele capilar.

scăzută. Astfel se asigură o durată mare de contact al sângelui cu celulele endoteliale (~3 secunde), care facilitează schimburile transparietale. Există fibre contractile intracelulare, a căror contracție determină modificarea formei și volumului celulelor endoteliale, dar nu există dovezi privind implicarea acestor fenomene în reglarea fluxului sanguin la nivel capilar, ci doar a permeabilității peretelui capilar. Membrana bazală, o matrice mucopolizaharidică amorfă, prezintă colagen nefibrilar și aspect poros.

Stratul endotelial poate fi continuu, fără canale intercelulare, ca în sistemul nervos central, sau poate prezenta pori cu diametru de ~4 nm (maxim 10 nm), ca în mușchi, țesutul adipos, plămân. În capilarele „fenestrate" (rinichi, intestin, glande endocrine, ficat), porii intercelulari sunt largi, de 20–100 nm (600–3 000 nm în ficat), acoperiți cu o membrană mucoproteică (continuă sau cu pori centrali cu radiații). În unele organe (ficat, măduvă hematogenă, splină), aceste „ferestre" sunt atât de largi, încât capilarele au aspect sinusoid. Astfel, capilarele se pot clasifica pe baza discontinuităților endoteliale (fenestrații) și a acoperirii cu membrană bazală și structuri perivasculare (tabelul 7.III).

TABELUL 7.III

Caractere morfologice ale peretelui capilar în diverse țesuturi

	Pori endoteliali	*Membrană bazală*	*Înveliș pericapilar*
Mușchi scheletic, cord, plămân, tegument	înguști	continuă, bine reprezentată	bogat
Intestin	largi	continuă, slab reprezentată	redus
Ficat, splină, măduvă osoasă	largi	discontinuă, slab reprezentată	nesemnificativ

Permeabilitatea peretelui capilar privit ca o membrană filtrantă poate fi cuantificată ca și conductanță hidraulică, prezentând variații considerabile de la un țesut la altul (tabelul 7.IV).

TABELUL 7.IV

Conductanța hidraulică a peretelui capilar

Creier	*Piele*	*Mușchi scheletic*	*Plămân*	*Cord*	*Mucoasă intestinală*	*Glomerulul renal*
3	100	250	340	860	13 000	15 000

Porii peretelui capilar. Se consideră că schimbul de molecule lipofobe (glucoză, electroliți, aminoacizi etc.) are loc prin pori hidrofili asociați cu spațiile intercelulare. Aceste spații de ~20 nm prezintă zone de îngustare, unde celulele alăturate vin în contact incomplet, joncțiunile fiind străbătute de pori de ~4 nm (maxim 8-9 nm), cu excepția capilarelor de la nivelul masei cerebrale. Acești pori intercelulari permit schimbul rapid, prin difuziune, al substanțelor cu masă moleculară sub 10 kDa. Ei sunt însă rari, reprezentând doar ~0,02% din suprafața peretelui capilar.

Pe lângă acești pori mici, mai există unii mai largi, de ~25 nm, asociați cu capătul venos al capilarului, ce nu contribuie însă semnificativ la schimbul de molecule mici datorită densității reduse (de 30 000 ori mai mică decât a porilor mici), dar sunt o cale de acces pentru molecule mari, cum ar fi albumina. La nivel de intestin, nefron, glande endocrine, plexuri coroide, se găsesc capilare fenestrate. Fenestrațiile pot fi considerate pori giganți (20–100 nm), cu contribuție marcantă la permeabilitatea peretelui capilar, ce atinge valori extreme la nivel hepatic, unde endoteliul este de fapt discontinuu.

O varietate de substanțe intervin în dinamica porilor transcapilari, o importanță deosebită având calciul, bradikinina, histamina.

7.4.1.3. Transportul de substanțe prin peretele capilar

Schimburile transcapilare de substanțe se pot realiza prin: difuziune, filtrare/reabsorbție, transcitoză (fig. 7.48). Procesele de difuziune interesează mai ales porii, în cazul apei și al substanțelor hidrofile, și se realizează transmembranar în cazul substanțelor lipofile. Prin procesul de diapedeză, elementele figurate pot trece din lumenul capilar în interstițiu, precum și din locul de formare în capilare. În mod normal, mișcarea prin peretele capilar a apei și substanțelor dizolvate se face în mică măsură prin filtrare și absorbție (~0,06 ml/100 g țesut/min) și în cea mai mare parte prin difuziune (~300 ml/100 g țesut/min).

Schimbul de substanțe prin transcitoză. Microscopia electronică evidențiază o abundență de vezicule de 50–80 nm la nivelul endoteliului, multe fiind atașate de invaginații membranare cu diametrul de până la 40 nm. Aceste vezicule de pinocitoză sunt implicate în schimbul de substanțe lipofobe cu moleculă mare (>30 nm), de tipul albuminei și fibrinogenului, conținutul vezicular fiind parțial determinat

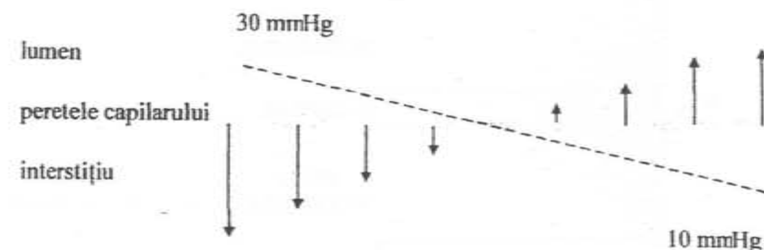


Fig. 7.49. Diagrama filtrării și reabsorbției de-a lungul capilarului în funcție de suma algebrică a presiunilor hidrostatice și oncotice indicată prin săgeți, care se modifică pe măsura scăderii presiunii hidrostatice luminale de la 30 mmHg la capătul arterial, la 10 mmHg la capătul venos al capilarului.

de pelicula mucoproteică de pe fața luminală a endoteliului. Veziculele de pinocitoză formate pe versantul luminal traversează celula (vezi fig. 7.47) și deversează conținutul pe versantul bazal. Vezicula nu este afectată pe acest parcurs, iar fenomenul poate avea loc și invers, înspre lumenul capilar.

Schimbul de substanțe prin difuziune. Difuziunea este mecanismul principal pentru schimbul de substanțe între plasma sanguină și lichidul interstițial, prin peretele capilar foarte subțire, care are și o enormă suprafață (datorită ramificării). Rata transferului de masă prin difuziune este de 80 de ori mai mare decât debitul plasmatic. Substanțele lipofile trec direct prin bistratul fosfolipidic al membranei celulelor endoteliale, la polul lor bazal și luminal. Substanțele hidrofile trec prin pori (localizați în spațiile intercelulare sau transcelulare) și căi transmembranare apoase (mai mici și mai selective). Pentru fiecare compus, rata de schimb depinde de coeficientul de permeabilitate.

Pe de altă parte, cuplul filtrare-reabsorbție reprezintă un mecanism de mișcare în masă a lichidului prin peretele capilar în funcție de gradientul presional (fig. 7.49) și se realizează exclusiv la nivelul porilor.

Principalii factori determinanți ai ratei de difuziune sunt reprezentați de diferențele de concentrație (spre exemplu: consum de O_2/producție de CO_2) și suprafața de schimb. Ecuația Fick aplicată pentru difuziunea prin peretele capilar (în absența unui flux net de solvent transparietal) are forma $D = PA\Delta c/d$, unde D = rata de difuziune, P = coeficientul de permeabilitate, A = suprafața de schimb, Δc = diferența de concentrație, d = grosimea membranei. Suprafața efectivă de schimb este reprezentată de întreaga suprafață a peretelui capilar pentru substanțele liposolubile și doar de pori și alte căi apoase pentru cele hidrosolubile. Factorii majori de care depinde difuzibilitatea sunt mărimea moleculei și liposolubilitatea sa.

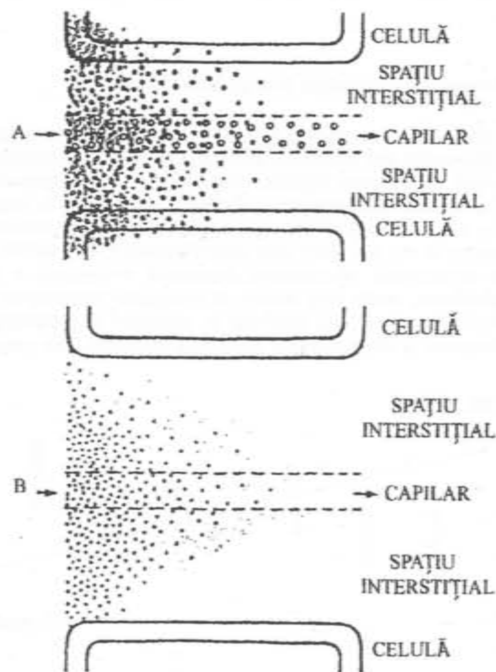


Fig. 7.50. Transferul de substanță prin peretele capilar, limitat de debit (*A*) și difuziune (*B*).

În cazul substanțelor hidrofile, trecerea făcându-se la nivelul porilor intra- și intercelulari, intervin și caracterele acestora. Dimensiunile porilor pot fi evaluate pe baza ratei de difuziune a unei molecule electroneutre, pentru care se cunoaște coeficientul de difuziune liberă. La această valoare se aduc corecții privind atracția exercitată asupra moleculelor de solvent („solvent drag"), interacțiunile dintre moleculele substanței respective (forțe interionice), configurația porilor, interacțiunile electrostatice ale ionilor cu suprafața porilor etc. Pentru molecule mici (uree, glucoză, apă, sodiu, clor), porii peretelui capilar impun restricții minore (coeficient mic de reflexie; 0 pentru apă, 1 pentru albumină). Difuziunea devine minimă la mase moleculare peste 60 kDa.

Dacă am nota cu 1 permeabilitatea porilor capilari pentru apă, a cărei masă moleculară este 18, atunci trecerea prin membrană a glucozei, cu masă moleculară 180, ar reprezenta 0,6, iar a insulinei (5 kDa) ar fi de numai 0,2. În cazul albuminei (60 kDa), permeabilitatea ar fi sub 0,0001, fapt ce explică incapacitatea proteinelor de a trece din plasma sanguină în interstițiu, cu menținerea unui conținut proteic de 7,3 g/dl în plasmă, față de 1,5–1,8 g/dl în interstițiu.

Așadar, pentru moleculele mici, singura limitare a ratei de difuziune este nivelul aportului sanguin (debitul). Se poate spune că difuziunea prin peretele capilar este, pentru aceste molecule mici, limitată de perfuzie, în cazul moleculelor mari schimburile fiind limitate de difuziune (fig. 7.50). Nu trebuie uitat faptul că difuziunea este un mecanism de transport la nivel molecular, bazat pe gradientul de concentrație, nefiind influențată de fenomenul macroscopic de filtrare sau reabsorbție.

Substanțele liposolubile trec direct prin plasmalema celulelor endoteliale, coeficientul de partiție ulei/plasmă fiind un bun indicator pentru rata de difuziune a unei astfel de substanțe. Acesta este și cazul gazelor respiratorii. Astfel, aportul de oxigen la nivel celular nu este limitat de difuziune sau de numărul de capilare deschise. De altfel, în multe țesuturi, conținutul de oxigen al sângelui este deja scăzut la 80% la intrarea în capilar, ca urmare a difuziunii acestuia în țesut la nivel arteriolar. Acest fapt nu reflectă numai deplasarea oxigenului către destinația mitocondrială, ci și un fenomen de contracurent cu venulele din vecinătatea arteriolelor, precum și consumul de oxigen la nivelul peretelui vascular. În consecință, fenomenul de șunt arterio-venos prin difuziunea oxigenului poate deveni un factor limitant pentru aportul de oxigen la nivel tisular în condiții de debit sanguin redus.

Schimbul de substanțe prin filtrare-reabsorbție. La nivelul peretelui capilar, rata totală de transport net al apei prin filtrare este de 16 ml/min, mult mai mică decât debitul de schimb de 240 l/min realizat prin difuziune. Coeficientul mediu de filtrare este 6,67 ml/min/mmHg, sau, raportat la masa tisulară, 0,1 ml/min/mmHg/kg. Valoarea filtrării este 0,5% din volumul plasmei, cu valori infime în creier și valori mult mai mari în ficat.

Echilibrul Starling descrie presiunile hidrostatice (h) și coloidosmotice (o) care se sumează algebric, determinând presiunea efectivă pentru filtrarea lichidului din plasma sanguină în interstițiu în sectorul „arterial" al capilarelor și absorbția acestuia înapoi în plasmă în sectorul „venos" (tabelul 7.V). De menționat că toate presiunile participante rămân relativ constante de-a lungul capilarului, cu excepția presiunii hidrostatice intraluminale (vezi fig. 7.49), care scade de la capătul arterial spre cel venos, ca rezultat al curgerii sângelui împotriva unei rezistențe (legea lui Ohm).

Filtrarea este foarte variabilă în diversele teritorii vasculare și condiții fiziologice locale, datorită diferențelor de coeficient de filtrare, determinate de caracteristicile peretelui capilar, precum și datorită diferitelor presiuni de intrare, determinate de căderea de presiune în amonte. Dacă sfincterul precapilar închide capilarul respectiv, presiunea hidrostatică intracapilară este dictată de cea venoasă (fig. 7.51). De asemenea, creșterea rezistenței în aval duce la creșterea presiunii intracapilare.

TABELUL 7.V

Echilibrul Starling

Presiune (mmHg)	*Zona arterială*	*Zona intermediară*	*Zona venoasă*
luminală (h)	+30	+17,3	+10
interstițială (h)	+3	+3	+3
luminală (o)	−28	−28	−28
interstițială (o)	+8	+8	+8
Total	+13	+0,3	−7

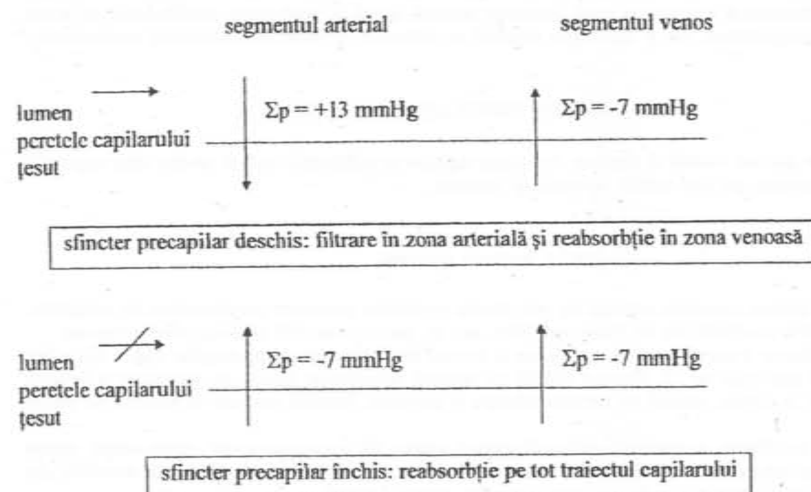


Fig. 7.51. Efectul închiderii sfincterului precapilar asupra proceselor de filtrare și reabsorbție prin peretele capilar.

Segmentul arterial al capilarului. Forța care realizează mișcarea soluției în afara capilarului: –36,5 mmHg (P. sanguină = 25 mmHg; P. negativă interstițială = -6,3 mm Hg; P. oncotică interstițială = –5 mmHg). Forța care realizează mișcarea lichidului interstițial spre capilar: 28 mmHg (P. oncotică = 28 mmHg). Rezultanta este pozitivă (8,3 mmHg), determinând filtrare.

Segment venos al capilarului. Forța care produce mișcarea lichidului interstițial spre capilar: –28 mmHg (P. oncotică = –28 mmHg). Forța care produce mișcarea lichidului interstițial în afara capilarului: 21,3 mmHg (P. sanguină = 10 mmHg; P. negativă interstițială = 6,3 mmHg; P. oncotică interstițială = 5 mmHg). Rezultanta este negativă (6,7 mmHg), determinând reabsorbție, ce reprezintă 9/10 din lichidul filtrat, restul de 1/10 revenind în circulație prin intermediul vaselor limfatice.

Presiunea hidrostatică la nivelul capilarului depinde de presiunile arterială și venoasă, precum și de rezistențele pre- și postcapilară, astfel că o creștere a presiunii venoase influențează mai puternic presiunea în capilar decât o creștere similară a presiunii arteriale, datorită rezistenței scăzute în sectorul venos, care face ca ~80% din creșterea de presiune venoasă să se transmită la nivel capilar. În mod normal raportul celor două rezistențe este ~4. Cu diferențe considerabile de la un pat vascular la altul, se poate considera că, în medie, presiunea hidrostatică la nivel capilar este de 30–32 mmHg la capătul arterial și de 10–12 mmHg la cel venos, cu o medie pe întreg patul capilar de ~17 mmHg, exclusiv efectul diferențelor date de poziția față de cord. La intrarea în capilar, presiunea hidrostatică este suficient de mare pentru a determina un efect de filtrare a plasmei prin peretele capilar, în condițiile în care presiunea hidrostatică din interstițiu este în mod normal nulă sau ușor negativă. Astfel (vezi fig. 7.51), când sfincterul capilar este închis, hemodinamica este influențată de presiunea venoasă și predomină fenomenul de absorbție ($P_{cap} = P_{ven}$), iar când sfincterul precapilar este deschis, predomină fenomenul de filtrare.

Acestei tendințe filtrante i se opune factorul coloidosmotic. Astfel, concentrația proteică mare a plasmei în comparație cu interstițiul are un efect de retenție a apei în lumenul capilar. Presiunea coloidosmotică a plasmei este de 28 mmHg; 19 mmHg datorită proteinelor (60–80 g/l) și 9 mmHg datorită cationilor suplimentari. Presiunea osmotică totală a plasmei este de ~6 000 mmHg, în timp ce componenta

oncotică abia atinge ~25 mmHg. Proteinele plasmatice nu pot părăsi lumenul, în timp ce apa, precum și electroliții și alte molecule mici difuzează prin peretele capilar. Cu alte cuvinte, permeabilitatea relativă a peretelui capilar față de apă și substanțele dizolvate determină presiunea osmotică efectivă. Presiunea oncotică reală poate fi definită ca p = sRT(C1–C2), unde s = coeficientul de reflexie, R = constanta generală a gazelor, T = temperatura absolută, C = concentrația substanței. Dintre proteinele plasmatice, albumina este cea mai importantă în determinarea presiunii oncotice.

Efectul osmotic predominant al albuminei, superior celui indicat de numărul de molecule și dependent neliniar de concentrație, poate fi explicat prin faptul că acesta este un polianion la pH = 7,4 și, deci, reține cationi (Gibbs-Donnan), efect suplimentat de adsorbția unui număr de anioni de clor pe moleculele de albumină. Calculele arată că albumina se comportă osmotic ca și cum ar avea o masă moleculară de 37 kDa, dar atunci ar pătrunde prin pori și nu ar avea efectul respectiv. Pe de altă parte, fără mecanismele menționate de potențare a efectului osmotic ar fi necesară o concentrație de ~12 g/dl pentru efectul oncotic de 25 mmHg (cu efect masiv asupra vâscozității). În sfârșit, mici cantități de albumină scapă din lumen în interstițiu, cu dezvoltarea aici a unei mici presiuni oncotice (0,1–5 mmHg) (tabelul 7.VI).

TABELUL 7.VI

Contribuția proteinelor plasmatice la efectul oncotic

Proteina	*Masa moleculară (kDa)*	*Concentrația (g/dl)*	%
Albumină	69	3,5–5,0	65
Globuline	80–200	1,5–2,5	15
Fibrinogen	350–400	0,2–0,4	

Debitul de filtrare este Q = kΔP, unde k = constanta de filtrare a membranei capilare, iar ΔP = suma algebrică a factorilor presionali. Dacă valoarea este pozitivă, se produce fenomenul de filtrare, iar dacă este negativă, cel opus, de reabsorbție. În unele capilare, cum sunt cele glomerulare, filtrarea se produce pe întreaga lor lungime, iar în altele, cum sunt cele din mucoasa gastrică, se produce numai absorbție. Mișcarea apei prin peretele capilar fiind relativ nerestricționată, procesele de filtrare și reabsorbție se produc sub acțiunea unor presiuni cumulate relativ mici. Din debitul plasmatic intracapilar numai ~2% suferă filtrare, reabsorbția făcându-se în proporție de ~85% prin capilarele sanguine și restul prin cele limfatice. În circulația pulmonară se produce absorbție pe tot parcursul capilarului, iar limfa se formează la acest nivel sub acțiunea unei mici cantități de proteine plasmatice care trece în interstițiu.

Coeficientul de filtrare capilară este factorul de proporționalitate (k) din formula debitului de filtrare Q = kSΔP/ηd, unde S = aria de perete capilar disponibil pentru filtrare, d = grosimea peretelui capilar, η = vâscozitatea filtratului. Grosimea peretelui capilar și vâscozitatea filtratului fiind relativ constante, pot fi incluse în constanta de filtrare a membranei. Aria membranei filtrante fiind necunoscută, se exprimă rata de filtrare raportată la masa tisulară. Indiferent de țesut, coeficientul de filtrare nu este influențat de modificări fiziologice ale presiunii arteriolare sau venoase, ori de variații de pH sau de presiune parțială a oxigenului sau bioxidului de carbon. Condițiile patologice în care apar astfel de modificări se însoțesc și de leziuni la nivelul peretelui capilar și astfel se explică asocierea lor cu creșterea permeabilității capilare. Coeficientul de filtrare poate fi utilizat pentru calcularea fracției de capilare deschise; creșterea filtrării se bazează pe fenomenul de recrutare a capilarelor. Dacă proteinele plasmatice sunt înlocuite cu un substituent echioncotic non-proteic, coeficientul de filtrare crește și se produce edem. Permeabilitatea normală poate fi restabilită de doar 0,2% albumină, indicând că albumina legată la nivelul porilor endoteliali poate fi un determinant al funcționării acestora.

Rolul lichidului interstițial în schimburile de la nivel capilar. Prin interstițiu se realizează schimburile dintre sânge și celule. Acest spațiu se caracterizează prin: conductanță mare pentru apă (în funcție de conținutul în polizaharide), presiune hidrostatică cu implicații în mișcarea apei, presiune coloid-osmotică cu implicații în schimbul de substanțe, rol de sită moleculară.

Presiunea lichidului interstițial se poate determina direct cu dificultate, datorită spațiului deosebit de restrâns (sub 1 μm); se utilizează capsule perforate sau micropipete. Mult timp s-a considerat că presiunea

hidrostatică interstițială este la nivelul de referință al presiunii atmosferice, dar se pare că există valori negative de 1–2 mmHg (maxim 6–7 mmHg). Deci, în interstițiu se dezvoltă o presiune negativă cu efect de atragere a apei și a substanțelor solvite din sânge. Presiunea negativă interstițială este realizată de drenajul limfatic permanent și este rezultatul interrelației forțelor ce se exercită de o parte și de alta a peretelui capilar. Presiunea interstițială într-un țesut depinde de volumul spațiului interstițial și de complianța acestui compartiment. Aceasta este redusă în condiții normale de încărcare cu lichid, astfel că scăderea volumului determină o scădere imediată de presiune, ce accentuează fenomenele de filtrare și reduce drenajul limfatic, cu restabilirea parametrilor inițiali. Fenomenul invers se produce în cazul unei mici creșteri de volum. La creșteri mai mari de volum, mai ales în țesuturile mai distensibile, complianța crescută când presiunea depășește 0 mmHg favorizează edemul, adică acumularea de lichid cu creșteri mici de presiune.

Tonusul capilar. Este starea de semidistensie permanentă a capilarelor, întreținută pe cale nervoasă și umorală locală.

Componenta nervoasă este reprezentată atât de fibrele amielinice simpatico-parasimpatice de la nivelul metarteriolei și sfincterului precapilar, cât și de filetele mielinice somato-senzitive, care asigură sensibilitatea nervoasă în teritoriile peri-, pre- și postcapilar. Capilarele propriu-zise, deși sunt lipsite de fibre nervoase, prezintă totuși variații importante de calibru, imprimate de modificările de presiune și flux sanguin de la nivelul metarteriolelor, venulelor și anastomozelor arterio-venoase. Variațiile pasive ale diametrului capilar depind însă de elasticitatea și extensibilitatea capilarelor, întreținute, la rândul lor, atât de metabolismul propriu al celulelor endoteliale, cât și de constituenții plasmei sanguine și interstițiale. Dintre aceștia, cataboliții acizi și substanțele vasoactive, ca adrenalina și noradrenalina (vasoconstrictoare), histamina și plasmakininele (vasodilatatoare), afectează profund tonusul capilar și capilaromotricitatea în general.

Stimularea directă sau neuro-reflexă a elementelor contractile precapilare poate determina fie vasodilatația și creșterea fluxului sanguin în capilare, fie vasoconstricție arterială însoțită de scăderea cantității de sânge circulant prin teritoriul subiacent capilar.

Fenomenul de capilarodilatație apare evident atât în cazul dermografismului, cât și al reacțiilor reflexe locale de axon, în care dilatația capilară reprezintă factorul determinant al congestiei și modificărilor de permeabilitate generatoare de edem local.

După 15–20 s de la aplicarea unui excitant dureros pe tegumente sau după simplul grataj al pielii, se produce tripla reacție locală de axon (hiperemie, edem, papulă), cunoscută sub numele de *triada Lewis*. La baza declanșării sale stă stimularea antidromică a filetelor senzitive din imediata vecinătate, cu participarea unei substanțe puternic capilarodilatatoare, de tipul histaminei, după unii autori, sau al derivaților de adenozină, după alții (fig. 7.52). Printr-un mecanism similar apar reacțiile urticariene, de intoleranță la frig, substanțe străine de origine medicamentoasă sau alimentară etc. Un aspect interesant legat de tonusul capilar îl reprezintă hiperemia reactivă, constantă după obstruarea de scurtă durată a circulației. La

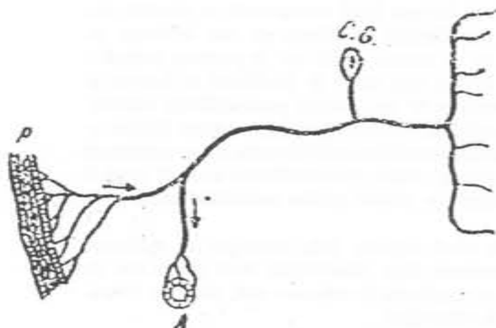


Fig. 7.52. Reflexul de axon. P, piele. A, artriolă. C.G, corp celular.

aproximativ 10–15 s de la îndepărtarea garoului plasat pe un membru, apare o stare de congestie în segmentul subiacent obstruării, determinată de cataboliții acizi acumulați în timpul întreruperii circulației. Hiperemia postobstructivă evidențiază rolul factorilor umorali locali la producerea modificărilor de tonus capilar. Atât dermografismul, cât și hiperemia reactivă se utilizează ca teste de reactivitate vasomotorie.

7.4.2. REGLAREA CIRCULAȚIEI CAPILARE

Din cele de mai sus rezultă că reglarea circulației capilare se realizează, ca și la nivelul altor segmente ale sistemului vascular, pe cale dublă; nervoasă și umorală.

7.4.2.1. Reglarea nervoasă

Afectează indirect circulația capilară fie prin fibrele vegetative simpatico-parasimpatice de vecinătate, fie prin intermediul modificărilor de tonus arteriolar, sau cu participarea căii derivate arterio-venoase.

Prezența fibrelor vasoconstrictoare simpatice la nivelul teritoriilor pre- și postcapilar (fig. 7.53) a fost pusă în evidență mai întâi de Cl. Bernard (1852) cu ajutorul experienței simple de secționare a lanțului simpatic cervical la iepure, urmată de capilarodilatație și creșterea fluxului sanguin în urechea de partea respectivă.

La rândul lor, filetele vegetative capilarodilatatoare aparțin fie parasimpaticului cranio-sacrat, pentru teritoriile capilare subordonate acestora, fie simpaticului colinergic, a cărui prezență a fost dovedită, din 1954, de Folkow și Uvnäs în diverse țesuturi și organe, inclusiv pielea.

În sens capilarodilatator acționează, după cum s-a văzut, și reflexele locale de axon, provocate de excitarea antidromică a filetelor senzitive terminale ale aceluiași neuron.

Reacțiile neuro-reflexe locale capilaromotorii sunt sub controlul permanent al centrilor vasomotori medulari și bulbari, al căror tonus este întreținut de centrii cortico-diencefalici. De aici, reacțiile vasomotorii de origine centrală psiho-afectivă, de tipul eritemului pudic, palorii sau congestiei tegumentelor feței din timpul emoțiilor puternice etc.

7.4.2.2. Reglarea umorală

Spre deosebire de reglarea nervoasă de vecinătate, componenta umorală a reglării capilaromotricității influențează cu predominanță patul capilar propriu-zis. În afara mediatorilor chimici simpatico-adrenergici (adrenalina și noradrenalina) și colinergici (acetilcolina), prevăzuți cu acțiuni antagoniste, capilaroconstrictoare în primul caz și capilarodilatatoare în cel de al doilea, un rol deosebit în reglarea fluxului sanguin capilar

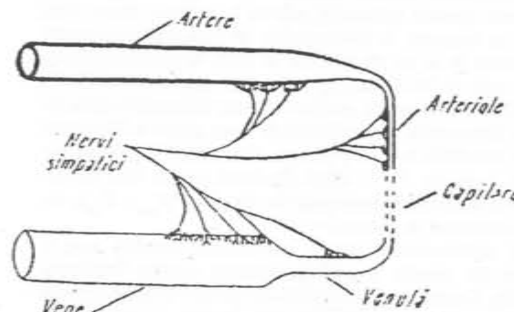


Fig. 7.53. Inervația simpatică a teritoriilor pre- și postcapilare.

revine cataboliţilor acizi nespecifici de tipul CO_2, H^+ şi acidului lactic. Excesul de CO_2 şi deficitul de O_2 par a interveni în menţinerea tonusului sfincterian capilar. Vasomoţia, ca fenomen ritmic de închidere şi deschidere a capilarelor cu frecvenţă joasă (6–12/min), este dependentă de concentraţia sângelui capilar în aceste gaze. Excesul de CO_2 duce la deschiderea capilarelor în vederea creşterii fluxului sanguin şi îndepărtării lui pe calea circulaţiei de întoarcere, iar prezenţa O_2 în concentraţie suficientă predispune la creşterea tonusului capilar şi la închiderea lor tranzitorie. Adaptarea circulaţiei capilare la necesităţi se realizează, astfel, cu participarea obligatorie a gazelor sanguine.

În afara acestora şi a cataboliţilor acizi, un loc important îl deţin adenozina, histamina, serotonina şi plasmakininele, ale căror acţiuni capilarodilatatoare sunt bine cunoscute. Acumularea lor în exces contribuie la producerea reacţiilor vasodilatatoare locale din hiperemia reactivă, inflamaţie şi şoc.

În cazul adenozinei, rezultată din degradarea ATP, se admite rolul acesteia mai ales la realizarea capilarodilataţiei din miocard, muşchii scheletici şi vasele cerebrale, cu participarea a două tipuri de receptori specifici (A_1 şi A_2).

În cazul histaminei, răspunsurile capilarodilatatoare se datoresc scăderii rezistenţei arteriolelor terminale şi creşterii presiunii în vene, pe care histamina le contractă, realizând fenomene de stază şi dilataţie capilară predominant pasive.

La rândul său, serotonina eliberată de plachete şi mastocite provoacă capilarodilataţie şi creşterea permeabilităţii capilare, mai ales în teritoriul cutanat. La nivelul vaselor renale, meningiene şi pulmonare, serotonina este constrictoare.

Unul din principalii factori de activare a sistemului kininoformator este hipoxia tisulară. Aceasta predispune atât la acumulare de cataboliţi acizi, cât şi la formarea excesivă de bradikinină şi histamină, pentru a asigura creşterea fluxului sanguin la nivelul organelor în stare de hiperactivitate.

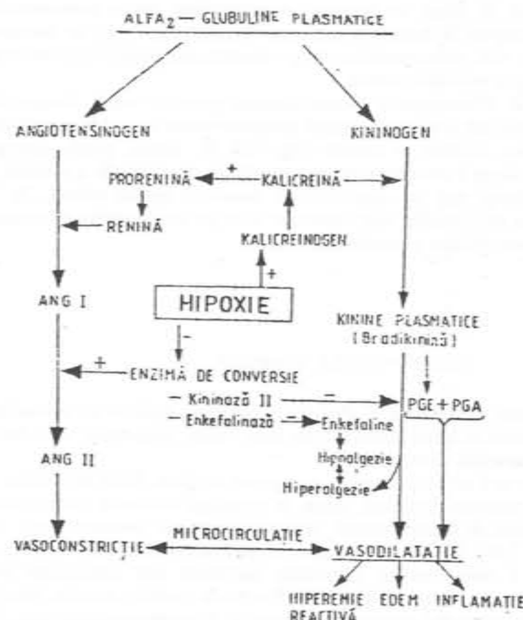


Fig. 7.54. Participarea SRA şi a kininelor plasmatice la reglarea microcirculaţiei.

Paralel cu efectele capilarodilatatoare, cataboliţii acizi, histamina, serotonina şi bradikinina cresc permeabilitatea capilară şi schimburile dintre sânge şi ţesuturi, în vederea intensificării lor şi satisfacerii nevoilor metabolice locale.

Prostaglandinele sunt, de asemenea, substanţe vasoactive locale, rezultate din degradarea acidului arahidonic, ca principal constituent al fosfolipidelor membranare. Activarea unei ciclooxigenaze de către hipoxie, dezechilibrele presionale şi hidroelectrolitice locale generează formarea de prostaglandine (PGA, PGE) şi prostacicline (PGI_2) – capilarodilatatoare, sau de PGF_{2alfa} şi tromboxani – capilaroconstrictori. Prezenţa prostaglandinelor în aproape toate ţesuturile şi efectele lor vasculare diferite fac din acestea candidaţi ideali pentru rolul reglator local la nivelul teritoriului arteriolo-capilar.

Între angiotensină şi bradikinină există un veritabil antagonism la nivel arteriolo-capilar, cu rol important în reglarea fluxului sanguin local. Ambele polipeptide rezultă din acţiunea unor enzime proteolitice tisulare (renină, kalicreină) asupra aceleiaşi globuline plasmatice (fig. 7.54).

Autoreglarea predominant chimică a circulaţiei capilare depinde în primul rând de intensitatea activităţii tisulare. În funcţie de starea de repaus sau de activitate, combustiile celulare vor duce la formarea unor cantităţi mai mari sau mai mici de factori capilarodilatatori locali, care vor adapta fluxul sanguin capilar la nevoile locale şi generale ale organismului. Ca agenţi fizici, intervin căldura, în sens capilarodilatator, şi frigul, în sens capilaroconstrictor, cu acţiune predominantă asupra sfincterului precapilar. Expunerea prelungită la frig provoacă însă capilarodilataţie paradoxală, ca urmare a formării de substanţe dilatatoare locale de tipul histaminei, bradikininei şi prostaglandinelor. La acestea se adaugă vasodilataţia produsă prin reflex de axon de către stimularea nociceptivă locală. Printr-un mecanism similar, de modificare a tonusului metarteriolei şi sfincterului precapilar, se realizează închiderea sau dilataţia capilarelor în funcţie de starea de repaus sau de activitate a ţesutului respectiv. În condiţii de repaus tisular, majoritatea capilarelor sunt închise şi inactive, pentru ca, în stare de activitate, acestea să se dilate sub influenţa metaboliţilor vasodilatatori, devenind active, în vederea asigurării fluxului sanguin crescut necesar combustiilor tisulare.

Stimulii mecanici produc, din contră, contracţia sfincterului precapilar, urmată de incapacitatea sângelui de a ajunge la nivelul patului capilar propriu-zis, realizând golirea capilarelor şi aşa-zisa reacţie albă, prin mecanism local dublu, umoral şi neuro-reflex, de axon.

7.5. CIRCULAŢIA VENOASĂ

După ce a cedat oxigenul şi substanţele nutritive la nivelul reţelei capilare, sângele încărcat cu bioxid de carbon se întoarce prin vene la nivelul inimii drepte, de unde va fi pompat apoi în mica circulaţie în vederea îndepărtării acestuia şi reoxigenării la nivelul teritoriului alveolo-capilar.

Sistemul venos al marii circulaţii este reprezentat de venule, vene mici, mijlocii şi mari, ce se varsă în auriculul drept sub un regim de joasă presiune. Venele pulmonare, spre deosebire de restul sistemului venos, transportă sângele oxigenat de la plămâni în auriculul stâng.

7.5.1. PARTICULARITĂŢI MORFO-FUNCŢIONALE ALE SISTEMULUI VENOS

Din punct de vedere structural, venele sunt conducte fibro-musculare al căror calibru creşte de la periferie spre pompa centrală cardiacă. La nivel periferic, ele rezultă din confluarea segmentului venos al capilarelor în venule, ca principală cale de întoarcere a sângelui arteriolo-capilar. Anastomozele arterio-venoase funcţionează cu intermitenţă ca o cale derivată, numai în anumite teritorii şi condiţii fiziopatologice. Spre deosebire de artere, venele sunt mai numeroase, conţin mai puţină musculatură netedă şi au pereţi mai subţiri, lumen şi distensibilitate mai mare.

În timp ce în venele mici predomină fibrele musculare, venele mari conţin mai ales fibre elastice. De aici, cele două proprietăţi principale ale venelor: extensibilitatea şi contractilitatea.

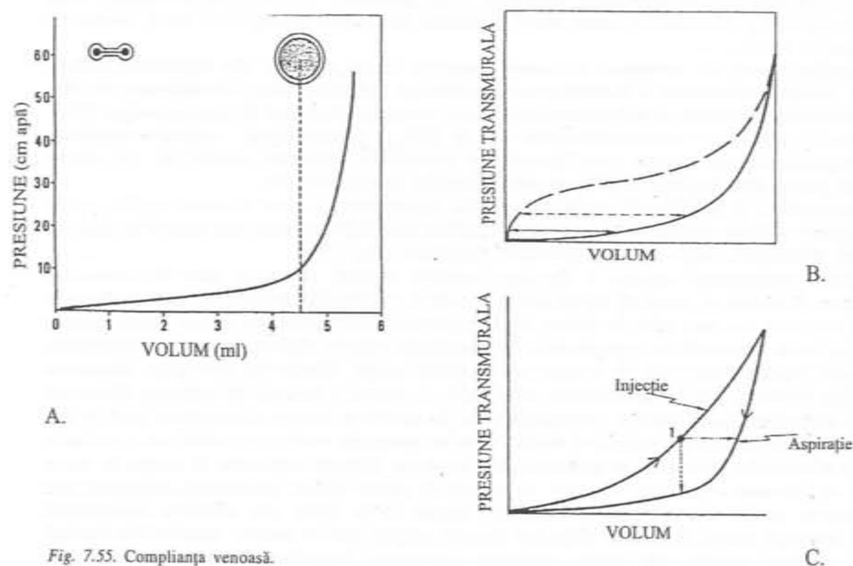


Fig. 7.55. Complianța venoasă.

Extensibilitatea sau **distensibilitatea** venelor este de aproximativ 6–10 ori mai mare decât a arterelor (în medie de 8 ori). Distensibilitatea totală, sau complianța, este creșterea maximă de volum determinată de creșterea presiunii. Cum volumul venelor este de 3 ori mai mare decât al arterelor, iar distensibilitatea depășește de 8 ori valoarea normală a acestora, complianța venoasă, ca produs dintre distensibilitate și volum, apare de 24 de ori superioară celei arteriale. Datorită diferenței de complianță a acestor două segmente vasculare, variațiile de volum se vor solda cu modificări mult mai mici ale presiunii cu care circulă sângele în vene decât în artere. În timp ce scăderea presiunii din vene cu 1 mmHg va fi urmată de creșterea presiunii arteriale cu 24 mmHg, ridicarea acesteia din urmă cu 1 mmHg va determina reducerea presiunii venoase doar de 1/24 mmHg. Venele, fiind capabile să depoziteze mari cantități de sânge fără modificări ale presiunii venoase, sunt numite și arii de depozit ale circulației. Gravitația exercită o presiune hidrostatică însoțită de distensia venelor situate sub nivelul cordului, în timp ce teritoriul venos de deasupra pompei cardiace este colabat în poziție ortostatică.

Venele destinse, supuse unui regim presional constant, posedă capacitatea de a se adapta la distensie, relaxându-se după un anumit timp. Această capacitate de relaxare tensională deține un rol major în stocarea sângelui sau a lichidelor perfuzate la nivelul organelor de depozit.

Intim corelată cu extensibilitatea este elasticitatea venelor. Studiile asupra raportului volum-presiune au arătat că atunci când presiunea este zero, vena este practic colabată. Creșterea presiunii din interiorul venei este urmată de mărirea volumului acesteia și de trecerea de la starea colabată la o secțiune circulară a lumenului vascular. Elasticitatea venoasă devine evidentă din momentul când secțiunea a ajuns circulară și presiunea continuă să crească. Peste o anumită presiune, creșterile presionale vor produce creșterea mai lentă a volumului, în funcție de conținutul în fibre elastice al venei respective. În general, venele sunt mai extensibile decât arterele numai atunci când presiunea este joasă. Această condiție fiind îndeplinită de sistemul venos care funcționează în regim de joasă presiune se asigură distensibilitatea mai mare a venelor decât a arterelor.

Dacă presiunea externă este mai mare decât presiunea luminală, vena este aplatizată, curgerea făcându-se prin cele două porțiuni laterale cu aspect tubular rămase deschise (fig. 7.55 *A*). Pe măsura creșterii presiunii transmurale, forma secțiunii transversale se modifică spre elipsă și cerc, cu creșterea ariei corespunzătoare. Acest fenomen se reflectă în porțiunea plată a relației presiune-volum. La creșteri ulterioare de presiune transmurală (>10 cmH_2O), tensiunea parietală urmează legea Laplace pentru secțiune circulară, iar panta curbei presiune-volum este mult mai mare. De fapt, complianța venelor este mult mai mare la presiuni mici, datorită modificărilor descrise privind forma secțiunii (vezi fig. 7.55 *A*).

Relația volum-presiune este diferită în funcție de sensul de variație, deoarece în structurile vâsco-elastice distensibilitatea este în funcție de timp. Curba presiune-volum evidențiază fenomenul de histerezis (o parte din energie este înmagazinată în timpul distensiei și nu este recuperată în timpul revenirii venelor la dimensiunile inițiale). În cazul unei creșteri de volum rapide, presiunea înregistrează o creștere inițială, urmată de o scădere fără modificarea volumului, aspect numit fenomen de recuperare. În cazul distensiei venoase, la presiune constantă crește volumul, aspect numit fenomen de fluaj. Aceste aspecte sunt relevante pentru situații cum ar fi: perfuzia cu debit mare sau modificarea bruscă de poziție. Curba presiune-volum *in vivo* cu referire la injectarea de fluid și aspirarea de fluid evidențiază faptul că între cele două curbe energia este pierdută (fig. 7.55 *C*). Întreruperea injecției are drept consecință fie scăderea presiunii (fenomen de recuperare), fie creșterea volumului (fluaj). Deci, fenomenul de recuperare și fenomenul de fluaj reprezintă o traducere a forțelor vâsco-elastice din vene, ce determină fenomenul de histerezis.

Contractilitatea este cea de a doua proprietate a venelor, întreținută de prezența fibrelor musculare netede, mai ales la nivelul venelor de calibru mic și mijlociu. Tonusul venos se datorește inervației predominant simpatice a acestora și diverșilor factori umorali excitatori și inhibitori ai contractilității musculaturii netede din vene. Variațiile de tonus la nivelul venulelor controlează rezistența postcapilară, ajustând împreună cu sfincterul arteriolar precapilar presiunea capilară. Controlul nervos și umoral al contractilității venoase asigură, prin intermediul modificărilor, de volum și presiune, stagnarea sau lansarea în circulație a unor mari cantități de sânge, cu răsunetul corespunzător asupra homeostaziei circulatorii generale. Modificările de debit sanguin în funcție de diametru (conductanța) sunt, de asemenea, mai mari în cazul venelor decât al arterelor. Atât venoconstricția, cât și venodilatația modifică întoarcerea și presiunea venoasă centrală, cu răsunet asupra debitului cardiac.

Tonusul musculaturii netede influențează și distensibilitatea peretelui venos. Relația dintre volumul venos și presiunea venoasă evidențiază deplasarea curbei presiune-volum spre stânga pentru domeniul de presiune redusă, dar la valori mari curbele se reunesc (fig. 7.55 *B*). Astfel, pentru aceeași presiune se observă diferențe de încărcare cu sânge a sectorului venos, mai ales în partea medie a curbelor, adică, pentru aceeași presiune, cantitatea de sânge este net superioară în vasele cu perete relaxat. Pe de altă parte, constricția venelor destinse are un efect evident mai important în ce privește variația de volum, mobilizarea sângelui (în limitele de funcționare eficace a mușchiului neted).

7.5.2. FUNCȚIILE VENELOR

Principalul rol al venelor este de transport al sângelui neoxigenat, încărcat cu substanțe rezultate din metabolismul celular, de la periferie la inimă. Excepție fac doar venele pulmonare, care conduc spre cord un sânge oxigenat la nivelul teritoriului alveolo-capilar.

Un al doilea rol al venelor este acela de depozit și rezervor sanguin. Dacă se introduc 1 000 ml ser intraarterial, numai 5–10% din cantitatea perfuzată rămân în circulația sistemică, restul fiind depozitat în sistemul venos. Datorită volumului și distensibilității venoase superioare arterelor, peste 75% din masa sanguină se găsește în vene (fig. 7.56). 70-75% din volemie se află în venele marii circulații (din care 50–80% în vene cu diametru sub 1 mm). Punctul hidrostatic indiferent este reprezentat de atriul drept, existând variații de presiune și de distribuție a sângelui în funcție de poziția corpului. Marile sectoare ale circulației venoase sistemice sunt: supradiafragmatic, abdominal și al membrelor inferioare. În ortostatism,

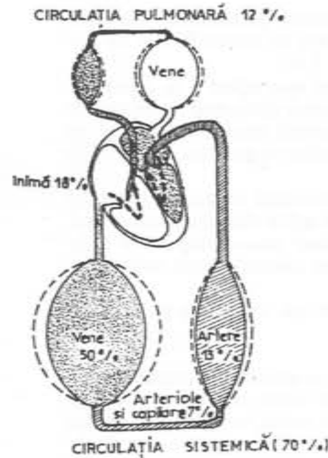


Fig. 7.56. Volumele de sânge din venele și arterele marii și micii circulații.

sectorul supradiafragmatic se caracterizează prin presiune redusă, care scade cu înălțimea. Venele intracraniene (sinusuri venoase), acoperite de dura mater, prezintă calibru invariabil, iar fluctuațiile de presiune sunt legate de presiunea lichidului cefalorahidian. În sectorul venos intratoracic au loc variații ale presiunii corespunzătoare ciclului respirator și modificărilor de poziție. În sectorul abdominal, volumul sanguin nu se modifică la schimbarea poziției. La nivelul membrelor inferioare, trecerea din clinostatism în ortostatism determină acumularea a 500 ml sânge subdiafragmatic, cu scăderea volumului în sectorul supradiafragmatic. Ca urmare a creșterii de presiune hidrostatică, debitul de filtrare capilar este mai mare decât reabsorbția capilară, determinând reducerea cu 5% a volumului plasmatic și creșterea corespunzătoare a hematocritului.

În timp ce arterele conțin doar 750 ml de sânge, venele depozitează cam 2 800–3 500 ml. Variații în plus sau în minus ale acestor valori pot apărea în funcție de gradul de extensibilitate și contractibilitate a sistemului venos. Creșterea presiunii venoase, care rezultă în urma unor astfel de variații, constituie principalul factor de mobilizare și activare a întoarcerii venoase, în cazurile de amenințare a echilibrului hemocirculator.

Dintre organele cu rol de rezervor sanguin, implicate în menținerea homeostaziei circulatorii, fac parte splina, ficatul, marile vene abdominale, plexul venos subcutanat și parenchimul pulmonar.

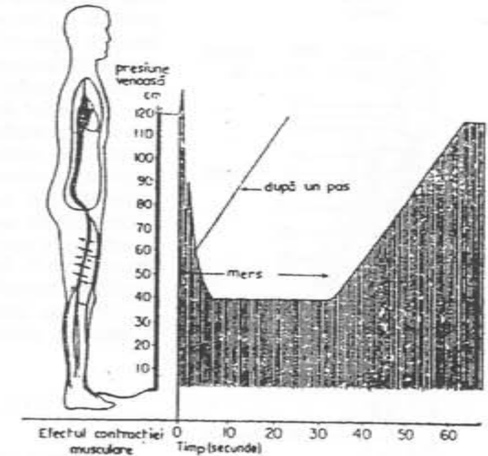
7.5.3. FACTORII ÎNTOARCERII VENOASE

Întoarcerea sângelui venos în atriul drept este rezultatul participării conjuncte a mai multi factori, începând cu pompa cardiacă și sfârșind cu aspirația toracică și contracția musculară. Factorul determinant al circulației centripete venoase este reprezentat de gradientul presional existent între capătul periferic și cel central (cardiac) al sistemului venos, realizat prin mecanismul împingerii din urmă („*vis à tergo*") a sângelui de către forța de propulsie restantă a cordului, printr-un sistem tubular cu suprafață de secțiune crescândă și rezistență la flux redusă. Presiunea venoasă este în poziție clinostatică de 12 mmHg, la extremitatea periferică a venelor, și de –1,5, –2 mmHg la nivelul auriculului drept, locul de vărsare a sângelui venos în cord. Deși diferența de presiune dintre cele două extremități ale sistemului venos este mică, în comparație cu cea din teritoriul arterial, ea este suficientă pentru a asigura, împreună cu factorii adjuvanți ai întoarcerii venoase, deplasarea centripetă a sângelui spre inima dreaptă.

Ca factori adjuvanți ai întoarcerii venoase acționează în sens „*vis à fronte*" aspirația cardiacă și toracică, presa abdominală, contracția musculaturii scheletice, forța gravitațională, valvulele venoase și tonusul capilar. Aceștia pot fi grupați în factori intravasculari și extravasculari. Din prima categorie face parte diferența de presiune sanguină dintre extremitățile sistemului venos realizate de către pompa aspiro-respingătoare cardiacă.

Pompa cardiacă reprezintă principala forță de care depinde întoarcerea venoasă, asigurând fenomenul de sucțiune realizat de coborârea planșeului auriculo-ventricular din timpul sistolei ventriculare și de vidul postsistolic. Cele două componente cardiace exercită rol de veritabilă pompă aspiratoare asupra coloanei de sânge din marile vene spre auricule, ca urmare a scăderii succesive de presiune, mai întâi auriculară și apoi ventriculară. Activitatea sistolo-diastolică cardiacă și, în special, cea a ventriculului drept favorizează întoarcerea venoasă grație scăderii postsistolice a presiunii atriale, realizând aspirația din față (*vis à fronte*) a coloanei de sânge spre auricule. Beneficiarul principal este teritoriul venos al cavei inferioare, întrucât, la nivelul cavei superioare acționând gravitația, întoarcerea venoasă este mult ușurată.

Fig. 7.57. Influența mersului asupra presiunii venoase în membrele inferioare.



Din cea de a doua categorie, a factorilor extravasculari, fac parte factorii modificatori ai presiunii transmurale și calibrului venelor, cum sunt aspirația toracică, pompa musculară, presiunea abdominală etc.

Aspirația toracică intervine în inspir prin mecanismul accentuării presiunii negative intratoracice. Presiunea intratoracică subatmosferică este un important factor favorizant al întoarcerii venoase. Valorile sale negative cresc de la –4 mmHg, în expir, la –8, –10 mmHg, în inspirul obișnuit, de repaus. Odată cu creșterea diametrelor toracelui în cele trei sensuri (longitudinal, antero-posterior și transversal) din timpul inspirului, presiunea negativă din cușca toracică accentuându-se determină distensia venelor cave și a auriculului drept, cu pereții subțiri și depresibili, urmată de scăderea rezistenței la flux și activarea scurgerii sângelui venos de la periferie spre cord.

Expirul forțat cu glota închisă (manevra Valsalva), transformând presiunea intratoracică din negativă în pozitivă, reduce întoarcerea venoasă cu consecințe cardio-vasculare multiple (scăderea debitului bătaie, creșterea presiunii venoase periferice etc.).

Pe de altă parte, coborârea diafragmului în timpul inspirului apasă ca o presă asupra viscerelor abdominale și, prin intermediul acestora, asupra venelor din teritoriul splanhnic, forțând deplasarea sângelui spre atriul drept. Creșterea presiunii intraabdominale, dublată de scăderea presiunii intratoracice, realizează astfel o veritabilă pompă respiratorie.

Forța gravitațională acționează în poziție ortostatică numai la nivelul teritoriului situat deasupra atriului drept, la nivelul căruia presiunea este zero. Cu excepția venelor înconjurate de structuri rigide (sinusuri venoase cerebrale, vene vertebrale, hepatice, splenice), gravitația accentuează tendința de colabare a venelor. Efectul negativ al acesteia este contracarat în jumătatea inferioară a corpului de prezența valvulelor venoase și de contracția mușchilor scheletici.

Sistemul valvular este format din valvule în „cuib de rândunică", dispuse la distanță de 5–7 cm una de alta, în vederea segmentării coloanei de sânge și anihilării tendinței sale la scădere și stagnare în venele membrelor inferioare. Degradarea sistemului valvular din segmentul inferior al corpului predispune la stază venoasă și varice, care adeseori se suprainfectează, dând naștere tromboflebitelor și ulcerelor varicoase.

Contribuția **musculaturii scheletice** deține, de asemenea, un rol important printre factorii adjuvanți ai circulației de întoarcere din porțiunea distală a corpului.

Prin compresia și masajul exercitat asupra venelor din teritoriul respectiv, contracția mușchilor striați împinge sângele numai în sens centripet spre venele mari și atriul drept, întrucât sistemul valvular se opune deplasării sale în sens invers. Datorită acestor efecte, contracția musculară mai este numită și pompă musculo-venoasă. Ea contribuie și la reducerea presiunii venoase în poziție ortostatică de la valoarea de 90 mmHg, în repaus, la 20–25 mmHg, în timpul activității musculare (fig. 7.57).

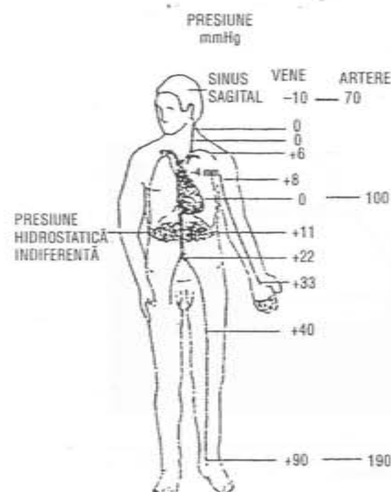


Fig. 7.58. Variaţiile presiunii venoase în ortostatism.

În plus, mişcarea produsă de contracţiile musculare evită acumularea cataboliţilor acizi, precum şi apariţia edemelor şi a fenomenului de oboseală. Pompa musculo-venoasă, reducând volumul de sânge din vene şi acumulările tisulare de apă şi cataboliţi acizi, se comportă ca o inimă periferică.

Un ultim factor adjuvant al întoarcerii venoase este **tonusul capilar**. Creşterea sa împiedică deplasarea sângelui din teritoriul arterial spre cel venos, reduce întoarcerea venoasă, iar scăderea tonusului capilar activează fluxul sanguin din artere spre vene. Una din primele dovezi experimentale ale activării circulaţiei venoase, prin mecanismul scăderii tonusului capilar, a fost adusă de Cl. Bernard (1852) pe urechea de iepure cu simpaticul cervical extirpat de partea respectivă.

Pulsaţia arterelor poate, de asemenea, influenţa în oarecare măsură întoarcerea venoasă.

7.5.4. PRESIUNEA VENOASĂ

Presiunea cu care sângele circulă prin vene este dependentă de presiunea hidrodinamică, dependentă la rândul ei de curgerea sângelui şi de presiunea hidrostatică exercitată de masa sanguină asupra sistemului venos. Ea scade de la periferie spre venele mari şi auriculul drept odată cu scăderea rezistenţei la scurgere. În poziţie orizontală, paralel cu creşterea calibrului venelor, se constată scăderea presiunii, ajungându-se de la 12 mmHg, în cazul capilarelor venoase, la 7–8 mmHg, în venele mici, şi la 3–4 mmHg, la nivelul venelor de calibru mijlociu. În venele mari şi auriculul drept, presiunea sângelui atinge valori de 0 sau chiar negative, de –1,5, –2 mmHg, cu maxima de –4 mmHg în inspirul forţat (fig. 7.58).

În comparaţie cu presiunea venoasă centrală, presiunea venoasă periferică prezintă mari variaţii în funcţie de teritoriul urmărit. În poziţia verticală variaţiile oscilează între –10 mmHg, în sinusul sagital, şi +90 mmHg, la nivelul venelor plantare.

În mica circulaţie, presiunea venoasă variază în jurul valorii de 6–8 mmHg, la nivelul capilarelor pulmonare, şi de 4–5 mmHg în auriculul stâng, deşi presiunea sistolo-diastolică din artera pulmonară reprezintă doar a 6-a parte din cea existentă în aortă (22/8 mmHg). Datorită acestui fapt, presiunea hidrostatică prezintă la nivelul teritoriului alveolo-capilar pulmonar valori inferioare presiunii coloidosmotice, ceea ce face ca procesele de resorbţie să predomine asupra celor de difuziune şi, astfel, să se evite pericolul transsudatelor pulmonare în condiţii normale.

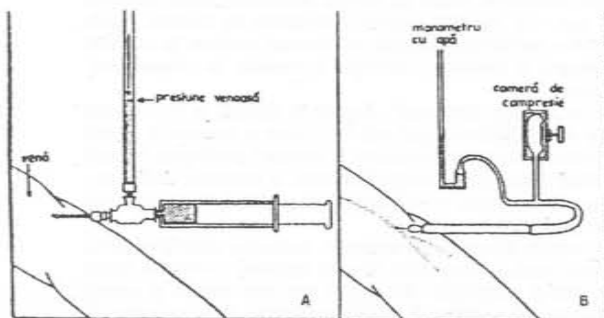


Fig. 7.59. Metode sângerânde de determinare a presiunii venoase.

Metodele de determinare a presiunii venoase sunt, ca şi în cazul presiunii arteriale, de două feluri: directe şi indirecte.

Primele, fiind metode sângerânde, prezintă avantajul preciziei şi presupun puncţionarea uneia din venele superficiale. Ca instrumente de măsură se folosesc fie manometre cu apă tip Moritz-Tabora, fie flebomanometre cu capsulă aneroidă de tipul celui imaginat de Villaret (fig. 7.59).

În ambele cazuri, subiectul este aşezat în poziţia culcat pe spate, cu capul uşor ridicat şi cu segmentul venos explorat la nivelul atriului drept, pentru a se evita reacţiile cardio-vasculare declanşate de stimularea zonei reflexogene tricuspidiene (reflex Bainbridge). Pentru determinarea presiunii venoase centrale se va recurge la cateterismul cardiac, completat cu măsurarea sau înregistrarea variaţiilor de presiune din auriculul drept în timpul activităţii sale sistolo-diastolice.

Metodele indirecte au la bază principiul compresiei cu valoare cunoscută a uneia din venele superficiale, cu ajutorul unui manşon de cauciuc prevăzut cu un manometru cu apă în derivaţie (manometrul Recklinghausen). Presiunea de colabare a venei depinzând nu numai de factorul venos presional, ci şi de consistenţa părţii moi, determinarea indirectă este mai puţin exactă. Cu caracter orientativ poate servi însăşi inspecţia venelor dispuse la loc vizibil, cu presiune de peste 15 mmHg.

În general, presiunea venoasă periferică variază între 7–15 cm coloană de apă; valorile de peste 25 cm coloană de apă sunt patologice.

Variaţiile presiunii venoase sunt fiziologice şi patologice.

Creşteri fiziologice pot apărea în toate cazurile de activare a circulaţiei, ca urmare a dilataţiei capilare şi trecerii unei cantităţi mai mari de sânge din sistemul arterial spre teritoriul venos. Asemenea situaţii se întâlnesc, în primul rând, în efortul fizic de diferite grade, care, mărind afluxul venos, va creşte şi presiunea venoasă. În acelaşi sens vor acţiona stările emoţionale şi fenomenele de predominanţă simpatică, producătoare de vasoconstricţie. Însăşi trecerea de la clinostatism la ortostatism determină creşterea normală a presiunii venoase în jumătatea inferioară a corpului. Datorită greutăţii şi presiunii hidrostatice mari a sângelui, presiunea venoasă în membrele inferioare va urca în poziţia bipedă până la valori de +90 mmHg. De aici, staza şi edemele posturale la sedentari, precum şi necesitatea mişcării, în vederea reducerii presiunii venoase crescute cu ajutorul contracţiei musculare.

Ingestia exagerată de lichide, mărind masa sanguină, poate, de asemenea, determina creşterea tranzitorie a presiunii venoase.

Un loc aparte îl ocupă modificarea presiunii şi întoarcerii venoase de cauză centrală. Creşterea presiunii intratoracice, provocată de expirul forţat cu glota închisă (proba Valsalva), se însoţeşte atât de scăderea afluxului venos spre inima dreaptă, ca urmare a presiunii venoase crescute retrograd, cât şi de reacţii cardio-vasculare reflexe, reprezentate de tahicardie şi hipotensiune.

Fenomenul apare în timpul eforturilor intense, de ridicare, împingere sau tragere, care necesită fixarea cuştii toracice şi poate fi folosit la sportivi, ca mijloc de testare a gradului de adaptare la efort.

Creşteri patologice ale presiunii venoase se întâlnesc în insuficienţa cardiacă, precum şi în tumori, colecţii, anevrisme şi alte obstacole ale circulaţiei venoase de întoarcere.

Insuficienţa cardiacă, însoţindu-se de creşterea presiunii în auriculul drept şi venele mari, produce stază venoasă, cianoză, edeme, hepatomegalie, puls jugular etc.

Scăderi ale presiunii venoase apar fie în caz de hemoragie, fie în stările de şoc, însoţite de trecerea unei părţi din plasma sanguină în spaţiile interstiţiale prin exoplasmie.

Pulsul venos reprezintă deformările pulsatile determinate de variaţiile de presiune venoasă, transmise retrograd de la nivelul auriculului drept la venele mari. Înregistrarea pulsului venos, denumită flebogramă, se face la jugulară, cu ajutorul unei capsule elastice Marey sau al celulei fotoelectrice plasate deasupra fosei supraclaviculare. Subiectul este aşezat în poziţie culcat, cu extremitatea cefalică puţin deasupra punctului de referinţă reprezentat de valvula tricuspidă.

Înregistrând modificările presionale venoase concomitent cu manifestările mecanice, electrice şi stetacustice din timpul diverselor momente ale revoluţiei cardiace, flebograma prezintă trei deflexiuni pozitive (a, c, v) şi două negative (x, y) (fig. 7.60).

Semnificaţia fiziologică a undelor flebografice este următoarea:

– unda pozitivă a corespunde sistolei auriculare. Lipsa valvulelor între venele mari şi atriul drept face ca creşterea presiunii auriculare să se transmită spre vena jugulară. Ca expresie a activităţii contractile a auriculului drept, deflexiunea a va avea o amplitudine proporţională cu presiunea intraatrială din timpul sistolei auriculare;

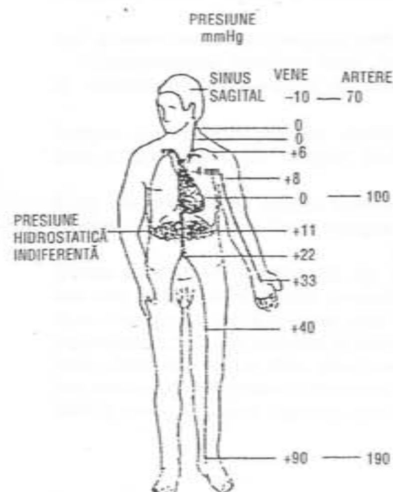


Fig. 7.58. Variațiile presiunii venoase în ortostatism.

În plus, mișcarea produsă de contracțiile musculare evită acumularea cataboliților acizi, precum și apariția edemelor și a fenomenului de oboseală. Pompa musculo-venoasă, reducând volumul de sânge din vene și acumulările tisulare de apă și cataboliți acizi, se comportă ca o inimă periferică.

Un ultim factor adjuvant al întoarcerii venoase este **tonusul capilar**. Creșterea sa împiedică deplasarea sângelui din teritoriul arterial spre cel venos, reduce întoarcerea venoasă, iar scăderea tonusului capilar activează fluxul sanguin din artere spre vene. Una din primele dovezi experimentale ale activării circulației venoase, prin mecanismul scăderii tonusului capilar, a fost adusă de Cl. Bernard (1852) pe urechea de iepure cu simpaticul cervical extirpat de partea respectivă.

Pulsația arterelor poate, de asemenea, influența în oarecare măsură întoarcerea venoasă.

7.5.4. PRESIUNEA VENOASĂ

Presiunea cu care sângele circulă prin vene este dependentă de presiunea hidrodinamică, dependentă la rândul ei de curgerea sângelui și de presiunea hidrostatică exercitată de masa sanguină asupra sistemului venos. Ea scade de la periferie spre venele mari și auriculul drept odată cu scăderea rezistenței la scurgere. În poziție orizontală, paralel cu creșterea calibrului venelor, se constată scăderea presiunii, ajungându-se de la 12 mmHg, în cazul capilarelor venoase, la 7–8 mmHg, în venele mici, și la 3–4 mmHg, la nivelul venelor de calibru mijlociu. În venele mari și auriculul drept, presiunea sângelui atinge valori de 0 sau chiar negative, de –1,5, –2 mmHg, cu maxima de –4 mmHg în inspirul forțat (fig. 7.58).

În comparație cu presiunea venoasă centrală, presiunea venoasă periferică prezintă mari variații în funcție de teritoriul urmărit. În poziția verticală variațiile oscilează între –10 mmHg, în sinusul sagital, și +90 mmHg, la nivelul venelor plantare.

În mica circulație, presiunea venoasă variază în jurul valorii de 6–8 mmHg, la nivelul capilarelor pulmonare, și de 4–5 mmHg în auriculul stâng, deși presiunea sistolo-diastolică din artera pulmonară reprezintă doar a 6-a parte din cea existentă în aortă (22/8 mmHg). Datorită acestui fapt, presiunea hidrostatică prezintă la nivelul teritoriului alveolo-capilar pulmonar valori inferioare presiunii coloidosmotice, ceea ce face ca procesele de resorbție să predomine asupra celor de difuziune și, astfel, să se evite pericolul transsudatelor pulmonare în condiții normale.

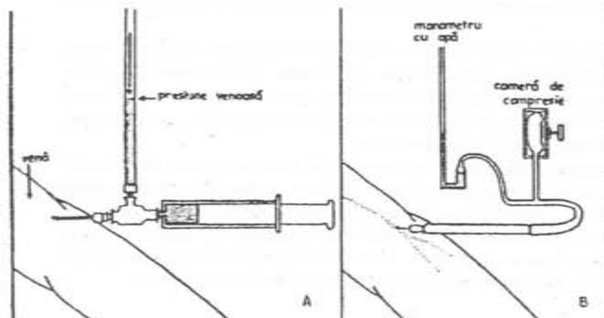


Fig. 7.59. Metode sângerânde de determinare a presiunii venoase.

Metodele de determinare a presiunii venoase sunt, ca și în cazul presiunii arteriale, de două feluri: directe și indirecte.

Primele, fiind metode sângerânde, prezintă avantajul preciziei și presupun puncționarea uneia din venele superficiale. Ca instrumente de măsură se folosesc fie manometre cu apă tip Moritz-Tabora, fie flebomanometre cu capsulă aneroidă de tipul celui imaginat de Villaret (fig. 7.59).

În ambele cazuri, subiectul este așezat în poziția culcat pe spate, cu capul ușor ridicat și cu segmentul venos explorat la nivelul atriului drept, pentru a se evita reacțiile cardio-vasculare declanșate de stimularea zonei reflexogene tricuspidiene (reflex Bainbridge). Pentru determinarea presiunii venoase centrale se va recurge la cateterismul cardiac, completat cu măsurarea sau înregistrarea variațiilor de presiune din auriculul drept în timpul activității sale sistolo-diastolice.

Metodele indirecte au la bază principiul compresiei cu valoare cunoscută a uneia din venele superficiale, cu ajutorul unui manșon de cauciuc prevăzut cu un manometru cu apă în derivație (manometrul Recklinghausen). Presiunea de colabare a venei depinzând nu numai de factorul venos presional, ci și de consistența părții moi, determinarea indirectă este mai puțin exactă. Cu caracter orientativ poate servi însăși inspecția venelor dispuse la loc vizibil, cu presiune de peste 15 mmHg.

În general, presiunea venoasă periferică variază între 7–15 cm coloană de apă; valorile de peste 25 cm coloană de apă sunt patologice.

Variațiile presiunii venoase sunt fiziologice și patologice.

Creșteri fiziologice pot apărea în toate cazurile de activare a circulației, ca urmare a dilatației capilare și trecerii unei cantități mai mari de sânge din sistemul arterial spre teritoriul venos. Asemenea situații se întâlnesc, în primul rând, în efortul fizic de diferite grade, care, mărind afluxul venos, va crește și presiunea venoasă. În același sens vor acționa stările emoționale și fenomenele de predominanță simpatică, producătoare de vasoconstricție. Însăși trecerea de la clinostatism la ortostatism determină creșterea normală a presiunii venoase în jumătatea inferioară a corpului. Datorită greutății și presiunii hidrostatice mari a sângelui, presiunea venoasă în membrele inferioare va urca în poziția bipedă până la valori de +90 mmHg. De aici, staza și edemele posturale la sedentari, precum și necesitatea mișcării, în vederea reducerii presiunii venoase crescute cu ajutorul contracției musculare.

Ingestia exagerată de lichide, mărind masa sanguină, poate, de asemenea, determina creșterea tranzitorie a presiunii venoase.

Un loc aparte îl ocupă modificarea presiunii și întoarcerii venoase de cauză centrală. Creșterea presiunii intratoracice, provocată de expirul forțat cu glota închisă (proba Valsalva), se însoțește atât de scăderea afluxului venos spre inima dreaptă, ca urmare a presiunii venoase crescute retrograd, cât și de reacții cardio-vasculare reflexe, reprezentate de tahicardie și hipotensiune.

Fenomenul apare în timpul eforturilor intense, de ridicare, împingere sau tragere, care necesită fixarea cuștii toracice și poate fi folosit la sportivi, ca mijloc de testare a gradului de adaptare la efort.

Creșteri patologice ale presiunii venoase se întâlnesc în insuficiența cardiacă, precum și în tumori, colecții, anevrisme și alte obstacole ale circulației venoase de întoarcere.

Insuficiența cardiacă, însoțindu-se de creșterea presiunii în auriculul drept și venele mari, produce stază venoasă, cianoză, edeme, hepatomegalie, puls jugular etc.

Scăderi ale presiunii venoase apar fie în caz de hemoragie, fie în stările de șoc, însoțite de trecerea unei părți din plasma sanguină în spațiile interstițiale prin exoplasmie.

Pulsul venos reprezintă deformările pulsatile determinate de variațiile de presiune venoasă, transmise retrograd de la nivelul auriculului drept la venele mari. Înregistrarea pulsului venos, denumită flebogramă, se face la jugulară, cu ajutorul unei capsule elastice Marey sau al celulei fotoelectrice plasate deasupra fosei supraclaviculare. Subiectul este așezat în poziție culcat, cu extremitatea cefalică puțin deasupra punctului de referință reprezentat de valvula tricuspidă.

Înregistrând modificările presionale venoase concomitent cu manifestările mecanice, electrice și stetacustice din timpul diverselor momente ale revoluției cardiace, flebograma prezintă trei deflexiuni pozitive (a, c, v) și două negative (x, y) (fig. 7.60).

Semnificația fiziologică a undelor flebografice este următoarea:

– unda pozitivă a corespunde sistolei auriculare. Lipsa valvulelor între venele mari și atriul drept face ca creșterea presiunii auriculare să se transmită spre vena jugulară. Ca expresie a activității contractile a auriculului drept, deflexiunea a va avea o amplitudine proporțională cu presiunea intraatrială din timpul sistolei auriculare;

Fig. 7.60. Manifestări mecanice (*A*), flebografie (*B*), electric e (*C*) şi stetacustice (*D*) în timpul revoluţiei cardiace.

— unda pozitivă *c* se datoreşte ridicării planşeului atrio-ventricular în timpul sistolei izometrice ventriculare şi bombării sale spre cavitatea atrială dreaptă;

— deflexiunea următoare negativă, notată cu *x*, reflectă coborârea planşeului atrio-ventricular în faza de contracţie izotonică a ventriculelor, care, crescând volumul atrial, scade presiunea intraauriculară;

— cea de a treia undă pozitivă, denumită *v*, se datoreşte revenirii planşeului atrio-ventricular la începutul diastolei ventriculare, în faza de relaxare izometrică;

— ultima deflexiune *y* este negativă şi corespunde deschiderii valvulei tricuspide şi umplerii ventriculare postsistolice, însoţită de scăderea retrogradă a presiunii sângelui din atriul drept şi vena jugulară.

În general, pulsul venos nu oferă indicaţii cantitative asupra ciclului cardiac. Unele informaţii pot fi obţinute totuşi cu privire la durata intervalului P–R sau a fazelor de umplere rapidă şi lentă. Pentru aprecieri mai exacte este necesară înregistrarea simultană a pulsului arterial.

Există numeroase condiţii patologice însoţite de modificări ale flebogramei. În fibrilaţia atrială, dispare unda *a* datorită absenţei unei sistole atriale eficace. În insuficienţa tricuspidiană, unda *a* pare mai redusă, iar depresiunea *x* este redusă, dispare sau este înlocuită de unda pozitivă *R* (de regurgitare), unda *v* fiind mai amplă; undele *c, R, v* se pot contopi într-o amplă undă pozitivă sincronă cu sistola ventriculară, iar depresiunea *y* este mai profundă decât normal. În stenoza tricuspidiană, unda *a* este mai amplă, unda *c* este mai scurtă, iar depresiunea *y* diminuează până la dispariţie. În pericardita constrictivă unda *a* este mai amplă, iar depresiunea *y* este mai profundă şi mai rapidă. În insuficienţa cardiacă dreaptă şi în cea globală unda *a* creşte foarte mult, iar depresiunea *y* diminuează.

7.5.5. REGLAREA CIRCULAŢIEI VENOASE

Pentru a asigura un aport suficient de sânge la cordul drept în vederea realizării unui debit cardiac corespunzător nevoilor variabile ale organismului, întoarcerea venoasă este reglată şi adaptată la necesităţi pe cale dublă, nervoasă şi umorală.

Reglarea nervoasă asigură reacţiile venoase prompte, de natură simpatică în majoritatea cazurilor. În timp ce fibrele simpatico-adrenergice venoconstrictoare sunt bine reprezentate la nivelul sistemului venos din întregul organism, parasimpaticul vasodilatator acţionează doar în teritoriile cefalic şi pelvin. Reacţiile neuro-reflexe vasomotorii sunt consecinţa stimulării baroreceptorilor de la nivelul zonelor reflexogene clasice (sino-carotidiană, endocardo-aortică, auricul drept etc.) şi constau în descărcări predominant simpatice cu participarea centrilor vasomotori bulbari. Ca şi în cazul arterelor, venele se contractă sub influenţa excitării nervilor simpatici şi se dilată după simpatectomie. Răspunsul venos precedă pe cel arterial în momentul trecerii de la clino- la ortostatism, producând creşterea volumului sistolic şi a debitului cardiac. În felul acesta, venomotricitatea reflexă îmbunătăţeşte performanţele pompei cardiace, ca principală formă de adaptare a circulaţiei la diversele solicitări loco-regionale sau generale. La reglarea circulaţiei venoase locale participă în sens dilatator şi reflexele antidromice de axon, provocate de stimularea fibrelor senzitive din teritoriul respectiv.

Factorii umorali vasoconstrictori şi vasodilatatori sunt, în linii mari, aceiaşi pentru teritoriul venos şi cel arteriolo-capilar. Excepţie face doar histamina, care exercită proprietăţi constrictoare la nivelul venulelor, predispunând la stază capilară. În rest, catecolaminele (adrenalina, noradrenalina), angiotensina şi vasopresina acţionează în sens venoconstrictor, iar acetilcolina, cataboliţii acizi (CO_2, acid lactic), plasmakininele şi prostaglandinele A şi E produc efecte vasodilatatoare.

Cât priveşte serotonina, aceasta influenţează diferit patul vascular, după cum este vorba de teritoriul cutanat sau splanhnic. În timp ce tegumentele feţei reacţionează prin capilaro- şi venodilataţie, organele splanhnice, şi mai ales rinichiul, răspund printr-o puternică vasoconstricţie generalizată, urmată uneori de ischemie şi necroză. Ca şi în celelalte segmente ale sistemului vascular închis, factorii de reglare umorală participă atât la menţinerea tonusului bazal al venelor, cât şi la producerea reacţiilor cardiocirculatorii adaptative cu participare venoasă, potenţând şi prelungind în timp efectele reglării neuro-reflexe.

7.5.6. TIMPUL DE CIRCULAȚIE

Deplasarea sângelui propulsat de cord se realizează cu viteze diferite în cele trei sectoare ale arborelui vascular. Timpul în care sângele străbate un anumit segment al aparatului cardio-vascular poartă numele de timp de circulație. Datorită vitezei de circulație de 2–3 ori mai mici în vene decât în artere și reducerii sale până la 0,5 mm/s în capilare, timpul de circulație depinde în mare măsură de sectoarele venos și capilar.

Dacă în capilarele venoase sângele circulă cu o viteză doar de 0,5–1 mm/s, la nivelul venei femurale atinge 62 mm/s, pentru ca în jugulara externă să depășească 215–253 mm/s. Viteza de circulație scade progresiv în teritoriul arterial de la cord spre periferie și crește în cazul întoarcerii venoase, pe măsură ce calibrul venelor este mai mare și mai aproape de pompa cardiacă centrală. Pentru aprecierea timpului de circulație parțială sau totală se folosesc metode subiective și obiective.

Primele au la bază utilizarea unor substanțe percepute de subiect sub formă de senzații specifice (dulce, sărat, amar etc.), în momentul în care au ajuns pe cale sanguină la nivelul organelor de simț respective. În acest scop, se pot injecta într-una din venele cotului soluții de zaharină, $CaCl_2$ sau decol, obținându-se informații asupra timpului de circulație braț-limbă, care este de 10–12 s. Pentru a obține indicații asupra timpului braț-plămân (normal: 6 s), se va folosi o soluție de eter.

De preferat sunt însă metodele obiective, care se bazează pe administrarea intravenoasă de coloranți, izotopi sau substanțe ce provoacă efecte evidente în anumite teritorii vasculare.

Decelând substanța radioactivă (^{131}I înglobat în RISA) sau colorantă în vena simetrică de la plica cotului, se poate aprecia timpul de circulație totală, care, în condiții normale, este de 24 s.

Pentru determinarea timpului braț-față se utilizează proba cu histamină, producătoare de roșeață a tegumentelor feței, sau testul cu lobelină, care declanșează reflexul de tuse în momentul ajungerii sale la nivelul sinusului carotidian. Intervalul dintre administrarea intravenoasă și apariția acestor modificări este de 12–14 s.

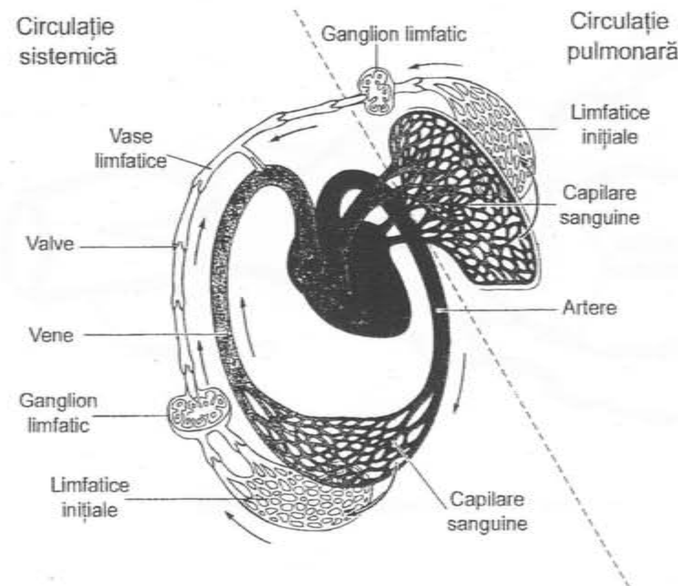
Timpul de circulație apare scăzut în efort și hipertiroidism și crescut în insuficiența cardiacă.

7.6. CIRCULAȚIA LIMFATICĂ

Sistemul limfatic este o cale derivată de drenaj a lichidului interstițial, care este în relație de schimb cu plasma la nivelul capilarelor sanguine, prin difuziune, dar și în masă, conform echilibrului Starling (filtrare la nivelul capilarelor arteriale și reabsorbție la nivelul capilarelor venoase). Elementele componente sunt: vase (capilare, vene, colectoare limfatice) și ganglioni limfatici. Limfa se formează din lichidul interstițial la nivelul capilarelor limfatice și este drenată prin vase de calibru din ce în ce mai mare, până în venele subclaviculare; la joncțiunea cu jugulara internă corespunzătoare; dreaptă, pentru canalul limfatic drept, ce transportă limfa din membrul superior drept și jumătatea dreaptă a capului, gâtului și toracelui (parțial); stângă, pentru canalul toracic, ce transportă limfa din restul corpului. Sunt lipsite de circulație limfatică țesuturile epitelial, osos, cartilaginos, precum și sistemul nervos central. Jumătate din volumul lichidian ce constituie debitul de formare a limfei revine în circulația sanguină la nivelul ganglionilor limfatici. Aceste structuri se găsesc pe traiectul vaselor limfatice mari și au un rol complex în imunitate (fig. 7.61).

7.6.1. CAPILARELE ȘI VASELE LIMFATICE

Situate în apropierea capilarelor venoase, capilarele limfatice au aspect incipient, în fund de sac, sunt în număr mai mic decât capilarele sanguine și au diametrul mai mare (20–30 µm) decât acestea. Celulele endoteliale ce formează peretele unui capilar limfatic prezintă filamente citoplasmatice contractile, sunt conectate prin rare joncțiuni intercelulare de tip aderent, dar nu prezintă joncțiuni strânse și sunt dispuse



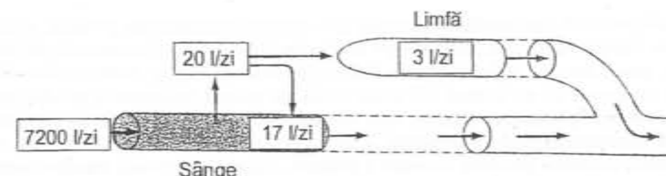


Fig. 7.61. Circulația limfatică, colaterală vasculo-imună a circulației sistemice.

parțial suprapuse (fig. 7.62), cu spații intercelulare de ordinul µm, realizând structuri de tip valvular, în care marginea celulei externe este ancorată în țesutul înconjurător prin legături cu fibrele de colagen. Această structură explică particularitățile funcționale. Ea permite drenarea de lichid interstițial și asigură permeabilitatea pentru moleculele mari. Dispozitivul valvular descris favorizează formarea limfei, fiind deschis când țesutul este destins prin acumularea de lichid interstițial și închis când presiunea din capilarul limfatic este superioară celei interstițiale.

Mușchiul neted din peretele vaselor limfatice asigură prin contractilitatea sa modificări de calibru și de presiune luminală, datorită prezenței de valvule (apropiate la vasele mici, depărtate la vasele mari), ce împiedică refluxul limfatic (vezi fig. 7.62). La traversarea ganglionilor, limfaticele prezintă numeroase anastomoze.

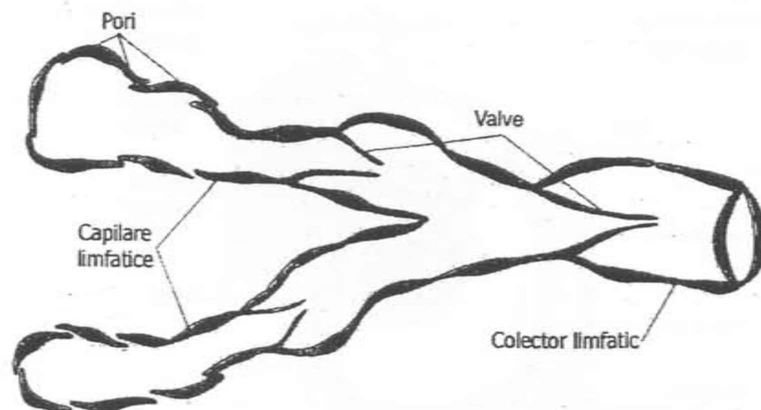


Fig. 7.62. Structura capilarelor şi vaselor limfatice.

7.6.2. FORMAREA LIMFEI

Compoziţia limfei prezintă caracteristici regionale în ce priveşte concentraţia proteică, aceasta fiind în medie de 20 g/l, cu valori crescute în ficat (60 g/l şi intestin 30–50 g/l). Concentraţia de lipide este de 1–2% la nivel de canal toracic. Valorile pentru debitul limfatic de repaus sunt următoarele: canal toracic 100 ml/h; alte colectoare 20 ml/h; total 120 ml/h; 1/100 din debitul de filtrare la nivelul capilarelor arteriale; ~3,5 l/24 h (volumul plasmatic). Factorii care determină variabilitatea debitului limfatic includ: presiunea hidrostatică interstiţială (între –6,3 mmHg şi zero, debitul limfatic creşte de 10 ori), creşterea presiunii sângelui capilar, scăderea presiunii oncotice a plasmei, creşterea presiunii oncotice interstiţiale, creşterea permeabilităţii capilare. Rata de formare a limfei într-un ţesut poate creşte de 10–15 ori în condiţiile în care se modifică raportul dintre presiunile transparietale la nivelul capilarelor sanguine sau coeficientul de filtrare al peretelui, dar limfa este diferită în cele două cazuri, având concentraţie mai mică decât de obicei în primul caz şi mai mare în al doilea caz.

7.6.3. FACTORI DETERMINANŢI AI CIRCULAŢIEI LIMFATICE

Circulaţia limfatică este determinată de rata de formare a limfei din lichidul interstiţial, adică de pătrunderea lichidului interstiţial în interiorul capilarelor limfatice, fenomen guvernat de presiunile ce se exercită la acest nivel. La acestea se adaugă funcţionarea capilarelor limfatice ca o pompă prin cuplul funcţional dintre fibrele mioendoteliale şi dispoziţia valvulară. Lichidul interstiţial pătrunde printre celulele peretelui capilar limfatic conform diferenţei de presiune. Celulele endoteliale sunt ataşate la ţesutul înconjurător prin filamente de ancorare şi nu sunt solidare între ele; marginile se suprapun, funcţionând ca microvalve. Debitul limfatic total, de ~120 ml/h reprezintă ~10% din totalul ratei de filtrare capilară a

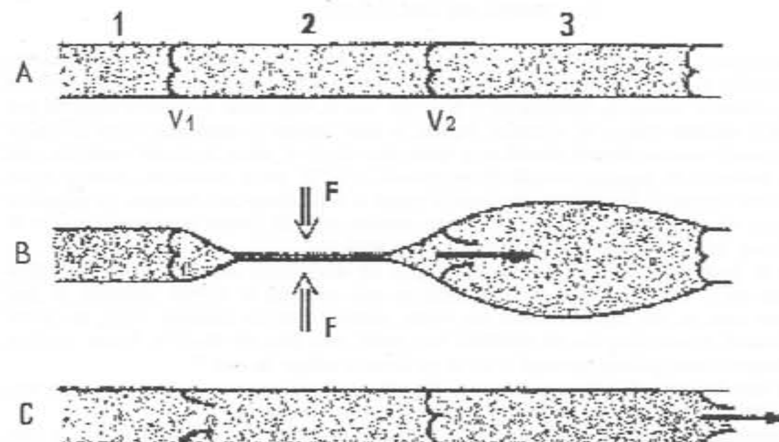


Fig. 7.63. Schema funcţionării vaselor limfatice în regim de pompă segmentară.

plasmei sanguine (1/100 din difuziunea plasmei prin peretele capilar); în efort, debitul limfatic creşte de 10–30 de ori. Debitul limfatic este determinat de presiunea interstiţială; la câine creşte de 12 de ori între –6 şi 0 mmHg şi de încă 7 ori între 0 şi 1 mmHg, atingând valoarea maximă la ~2 mmHg (datorită compresiei tisulare asupra vaselor limfatice). Creşteri de presiune interstiţială sunt determinate de creşteri ale presiunii capilare, ale permeabilităţii peretelui capilar, ale presiunii coloidosmotice interstiţiale, precum şi de scăderea acesteia intracapilar. Vasele limfatice (fig. 7.63) acţionează ca pompe segmentare (până la 25–50 mmHg, pe baza contracţiei muşchiului neted parietal (miogenă, determinată de distensie) şi a valvelor prezente (la distanţe de câţiva mm în vasele mari şi chiar mai aproape în cele mici). Contracţia segmentară a vaselor limfatice se produce la intervale neregulate de timp (de câteva ori pe minut), frecvenţa crescând cu creşterea presiunii. Prezenţa valvelor determină unidirecţionalitatea fluxului limfatic şi asigură coordonarea secvenţială a contracţiilor miogene; contracţia unui segment este urmată de distensia segmentului din aval, ce determină contracţia acestuia (vezi fig. 7.63). Presiunea medie în vasele limfatice creşte de la periferie spre centru, atingând 10 cmH_2O în limfaticele mari. Circulaţia limfatică este ajutată şi de: contracţia musculaturii scheletice, mişcarea segmentelor corpului, pulsaţiile arterelor învecinate, compresii locale, precum şi de contracţia capilarelor limfatice, fiind influenţată şi de ciclul respirator.

7.6.4. ROLUL CIRCULAŢIEI LIMFATICE

Circulaţia limfatică asigură drenajul lichidului interstiţial, cu reglarea presiunii interstiţiale, precum şi recuperarea de proteine, cu menţinerea unei concentraţii proteice scăzute în interstiţiu. Fluxul limfatic este în funcţie de proteinele filtrate. Insuficienţa funcţională a circulaţiei limfatice se manifestă prin edem (alb, moale, nedureros, generalizat). La nivelul ganglionilor limfatici se realizează o filtrare a particulelor mari (bacterii). Funcţia principală a circulaţiei limfatice este de readucere în circulaţie a excesului de lichid interstiţial şi de transport al particulelor voluminoase (proteine: ~2 g/dl periferic, ~6 g/dl hepatic, ~4 g/dl central) din interstiţiu în sânge; acestea nu pot intra în sânge direct prin peretele capilarelor sanguine. La nivel intestinal, capilarele limfatice participă la absorbţia nutrimentelor, mai ales a lipidelor. Aproximativ un sfert din proteinele plasmatice ajung în sânge pe cale limfatică. Circulaţia limfatică este un factor

important de control al lichidului interstițial în privința conținutului de proteine, volumului și presiunii. De fapt, rolul de drenaj al lichidului interstițial și cel de recuperare a proteinelor din interstițiu sunt interdependente; menținerea unei presiuni oncotice reduse în interstițiu limitează excesul de fluid filtrat din capilarele sanguine ce ar trebui readus în circulație pe cale limfatică.

Prezența valvulelor la mică distanță de-a lungul întregului sistem limfatic obligă limfa să se deplaseze, într-un singur sens, spre locul de vărsare în circulația venoasă, ori de câte ori presiunea din spațiile interstițiale devine pozitivă (normal – 7 mmHg).

Volumul sanguin crescut după administrare de soluții izotone, cât și filtrarea capilară mărită de către substanțele vasodilatatoare de tipul histaminei (care dilată arteriolele și contractă venele) activează întoarcerea limfatică odată cu creșterea presiunii capilare. Prin aceasta, tendința la acumulare de proteine și apă în spațiile interstițiale este îndepărtată, iar starea de vacuum tisular este parțial restabilită.

Printr-un mecanism similar, de activare a circulației limfatice, mișcarea îndepărtează excesul de lichide interstițiale, realizând „uscarea" spațiilor intercelulare și presiunea ușor negativă necesară menținerii contactelor celulare.

În timp ce efortul și căldura cresc circulația limfatică, repausul o scade, predispunând la stază și edeme. Obstruarea vaselor limfatice de diferite cauze (corp străin, proces cicatriceal, compresii etc.), împiedicând drenajul limfei și proteinelor din lichidul interstițial, produce un edem limfatic masiv, urmat de împăstare și deformarea părților moi, denumit elefantiazis.

7.7. PARTICULARITĂȚI CIRCULATORII REGIONALE

Unele organe prezintă particularități circulatorii, în vederea asigurării funcțiilor specifice. Două dintre acestea sunt esențiale supraviețuirii de scurtă durată a organismului. Ele sunt reprezentate de circulația coronariană și cerebrală. Ambele sunt protejate atât de slaba participare a reacțiilor simpatico-adrenergice globale la situații de urgență, cât și de reflexele baroreceptoare de reglare și menținere a presiunii sanguine la ieșirea din ventriculul stâng, în limite cât mai strânse, pentru a realiza perfuzia normală a inimii și creierului. O a treia arie circulatorie poate fi vitală în cazul mușchilor scheletici, care fac posibilă lupta sau fuga.

7.7.1. CIRCULAȚIA CORONARIANĂ

Circulația coronariană asigură irigația și nutriția miocardului, cu rol primordial pentru activitatea contractilă a inimii. Aportul de sânge oxigenat și de substanțe nutritive la celulele miocardice, ca principală funcție a circulației coronariene, are la bază o serie de particularități morfo-funcționale.

Pe plan morfologic, cele două artere coronare, plecate din aortă imediat deasupra valvulelor sigmoide, se distribuie mușchiului cardiac în două planuri perpendiculare unul pe altul. Între planul de separare atrio-ventricular și cel de cloasonare interventriculară sunt numeroase anastomoze mai ales spre vârf. În timp ce artera coronară stângă irigă partea anterioară și laterală a ventriculului stâng, coronara dreaptă se ramifică atât în ventriculul drept, cât și în regiunea posterioară a ventriculului stâng în 80–90% din cazuri.

În aproape 50% din cazuri circulă mai mult sânge prin coronara dreaptă decât prin cea stângă, în 30% debitul este egal, iar în 20% predomină coronara stângă. La rândul său, sângele venos ajunge în proporție de peste 75% în sinusul coronar, provenind din ventriculul stâng și mai puțin din ventriculul drept. Restul sângelui venos se varsă în atriul drept, fie prin venele cardiace anterioare, fie prin venele tebesiene.

Pe plan funcțional, circulația coronariană se particularizează atât prin modificările fizice ale debitului sanguin coronarian, cât și prin caracterul limitat al modului de adaptare a cordului la hipoxie. Spre deosebire de celelalte teritorii vasculare, irigarea cordului se realizează în diastolă. Activitatea contractilă ritmică a miocardului ventricular jenează propria sa perfuzie, datorită compresiei vaselor coronare de către presiunile intraparietale și intracavitare, inerente fenomenului de contracție.

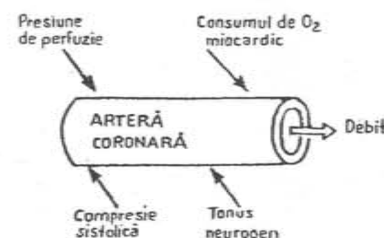


Fig. 7.64. Factorii determinanți ai debitului coronarian.

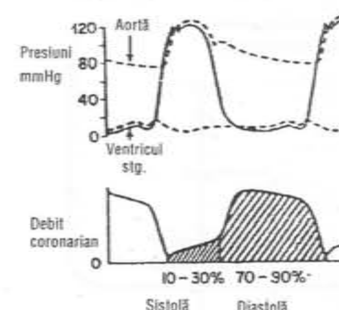


Fig. 7.65. Variațiile debitului coronarian în timpul ciclului cardiac.

Pe de altă parte, adaptarea la suprasolicitări hipoxice se produce numai prin creșterea debitului sanguin local, fără variații ale extracției oxigenului din sânge sau comutări metabolice temporare anaerobe. Miocardul, extrăgând din sângele arterial peste 70% din oxigenul fixat pe hemoglobină (de 3–7 ori peste nivelul oricărui alt organ) și având metabolism aproape exclusiv aerob, adaptarea sa la necesități crescute se poate realiza numai prin creșterea debitului coronarian.

Debitul coronarian uman variază în condiții de repaus între 225 și 250 ml sânge/min, ceea ce corespunde la 0,7–0,8 ml sânge/g miocard sau 50% din debitul cardiac total. În efortul maximal, debitul coronarian poate crește de 4–5 ori, atingând valori de 1 000–1 250 ml/min.

Factorii determinanți ai debitului coronarian sunt: presiunea de perfuzie a coronarelor, compresia sistolică, consumul de oxigen miocardic, tonusul neurogen și substanțele vasoactive (fig. 7.64).

Presiunea de perfuzie a coronarelor depinde de presiunea sistolo-diastolică de la nivelul locului de emergență a aortei din inimă. Ea afectează profund fluxul sanguin coronarian atât în timpul sistolei, cât și al diastolei. În timpul sistolei ventriculare, debitul scade chiar din perioada contracției izovolumetrice, pentru a crește în diastolă odată cu închiderea valvulelor aortice și relaxarea miocardului, ca urmare a reducerii rezistenței la flux a teritoriului vascular coronarian. Aproximativ 70–90% din debitul coronarian rezultă în timpul diastolei și doar 10–30% în perioada de ejecție sistolică (fig. 7.65).

În afara presiunii diastolice de perfuzie a miocardului (15–20 mmHg), debitul coronarian depinde, ca și în alte teritorii vasculare, de rezistența vaselor coronare. Aceasta constituie factorul determinant specific și cel mai important de autoreglare a debitului coronarian. Ea are la bază participarea diverșilor factori extravasculari compresivi (compresia musculară sistolică, presiunea lichidului interstițial) și factori intravasculari (diametrul vaselor coronare, vâscozitatea sanguină, presiunea intracoronariană sistolo-diastolică, concentrația în O_2 etc.). Rezistența vasculară coronariană variabilă asigură adaptarea debitului coronarian și aportul de O_2 și substrat energetic la celulele miocardice. În general, debitul coronarian crește direct proporțional cu nevoia de oxigen a inimii, care este dependentă, la rândul său, de activitatea mecanică specifică. Fluxul coronarian pe gram de ventricul drept, de exemplu, reprezintă numai 2% din cel al ventriculului stâng, iar fluxul sanguin prin atriul drept, doar 1/2 din cel al atriului stâng.

Diferența arterio-venoasă a oxigenului din sângele care irigă miocardul fiind de 12–13 ml O_2 la 100 ml sânge trădează consumul crescut de peste 30 ml O_2/minut, ceea ce corespunde la aproape 10% din consumul total al organismului. Datorită acestui fapt, sângele venos coronarian este cel mai desaturat sânge în oxigen din organism (4–5 ml O_2/100 ml sânge), având o saturație doar de 25% față de 75–80% în alte teritorii.

Factorii determinanți ai consumului miocardic crescut de oxigen sunt: contractilitatea ritmică, tensiunea intraparietală sistolică, frecvența cardiacă, activitatea metabolică produsă de unii hormoni (catecolamine, hormoni tiroidieni) etc.

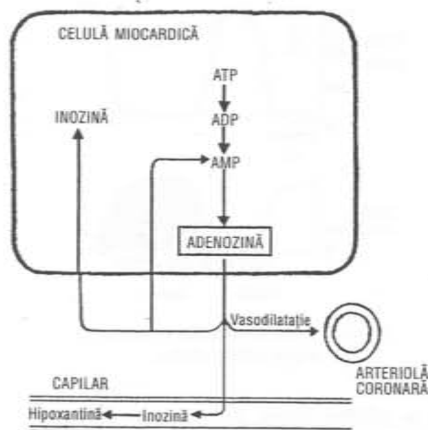


Fig. 7.66. Formarea și inactivarea adenozinei în miocard.

În condiții bazale, consumul de O_2 al inimii este proporțional cu produsul dintre tensiunea miocardului ventricular și timpul de contracție. În caz de tahicardie, scurtarea timpului de umplere ventriculară diastolică reduce durata de perfuzie a ventriculului stâng, predispunând la tulburări de nutriție miocardică. În efort cresc atât debitul cardiac, cât și fluxul sanguin coronarian. Creșterea și adaptarea la necesitățile metabolice variabile ale debitului coronarian se realizează prompt, prin variațiile rezistenței coronariene intravasculare. Acestea dețin, de altfel, rolul principal în autoreglarea circulației coronariene.

Reglarea circulației coronariene se realizează pe cale nervoasă și umorală, cu participarea obligatorie a unor factori metabolici locali. Printre aceștia figurează în primul rând consumul de oxigen al miocardului, ca factor determinant major al debitului sanguin coronarian. Deficitul sau lipsa oxigenului dilată vasele coronare fie direct, fie prin intermediul unui mesager metabolic. Ilustrativ din acest punct de vedere este cazul hiperemiei reactive realizate după ocluzia coronarelor pentru o perioadă scurtă, de 5–30 s, a cărei intensitate este direct proporțională cu durata ocluziei.

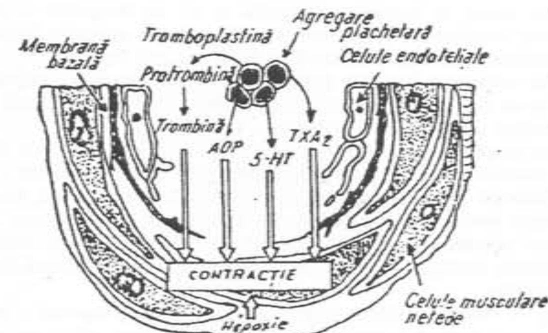
Substanțele coronarodilatatoare de tipul trinitrinei, nitriților și papaverinei realizează vasodilatație prin mecanismul anoxiei tranzitorii determinate de inhibarea consumului de oxigen și formarea de monoxid de azot (NO), relaxant al musculaturii netede vasculare.

Catecolaminele, tiroxina și căldura provoacă, de asemenea, coronarodilatație prin acțiunea directă vasculară.

Participarea unui mesager biochimic nu poate fi exclusă dacă se are în vedere că hipoxia produce deschiderea sfincterelor precapilare, la valori ale presiunii de perfuzie sub limita inferioară până la care acționează autoreglarea. Izolarea și identificarea mesagerului constituie o problemă nerezolvată a fiziologiei coronariene. Numeroase fapte experimentale pledează, după Berne, Rubio și colab. (1979), pentru participarea adenozinei, ca principal mesager metabolic, la autoreglarea fluxului coronarian. Adenozina se formează în cantități crescute în condiții de hipoxie prin defosforilarea succesivă a ATP și ADP din miocite până la stadiul de AMP, care, în lipsa oxigenului, este degradat în adenozină și fosfor anorganic cu ajutorul 5´-nucleotidazei. Ajunsă în lumenul capilar, adenozina poate fi degradată de către enzimele endoteliale de tipul adenozin dezaminazei până la stadiul de inozină și hipoxantină, inactive, ori refosforilată către AMP sau antrenată de către fluxul capilar pentru a-și exercita efectul coronarodilatator prin intermediul unor receptori specifici (fig. 7.66).

Hipoxia, intensificând formarea de adenozină, realizează arteriolo-dilatație coronariană proporțională cu cantitatea eliberată de creșterea fluxului coronarian și reducerea hipoxiei. Astfel, adenozina, participând la îndepărtarea cauzei care a generat-o, contribuie la autoreglarea circulației coronariene.

Fig. 7.67. Consecințe umorale și vasculare ale alterării endoteliului coronarian (agregare plachetară și eliberarea de substanțe constrictoare) (după Shepherd și Vanhoutte, 1985).



În afara adenozinei, hipoxia crește eliberarea de K^+ din celule. În timp ce hiperkaliemia crește fluxul coronarian, hipokaliemia îl reduce. Dintre ceilalți ioni, doar calciul pare implicat în tonusul coronarian, întrucât substanțele blocante ale canalelor de calciu de tipul nifedipinei, verapamilului și diltiazemului posedă proprietăți coronarodilatatoare.

Un rol tot mai important se atribuie, în ultimii ani, produșilor de metabolizare a acidului arahidonic endotelial în menținerea tonusului coronarian normal. Spre deosebire de endoteliul vaselor coronare normale, care eliberează prostacicline (PGI) ca precursoare ale factorului endotelial de relaxare (EDRF) identificat cu NO, endoteliul alterat prin leziuni aterosclerotice sau fumat favorizează agregarea plachetară și eliberarea de substanțe coronaroconstrictoare de tipul tromboxanilor (TXA_2) și serotoninei (5-HT) (fig. 7.67).

Hipoxia locală, de diferite cauze, potențează contracția musculaturii netede și spasmul coronarian, produse de substanțele respective, în lipsa endoteliului vascular eliberator de NO și prostacicline anti-agregante și vasodilatatoare.

Autoreglarea metabolică intravasculară este întregită de controlul nervos vegetativ al fluxului sanguin coronarian. Acesta se realizează atât pe cale neuro-umorală directă, cu participarea noradrenalinei și acetilcolinei ca mediatori chimici ai nervilor cardiaci simpatico-parasimpatici, cât și în mod indirect, prin efectele metabolice produse asupra circulației coronariene de activitatea crescută sau scăzută a inimii. Prin acțiune directă, stimularea simpatică determină constricția slabă a coronarelor mari de cauză alfa-adrenergică și dilatația moderată a arteriolelor de rezistență prin intermediul receptorilor $beta_2$-adrenergici. Noradrenalina eliberată de la nivelul terminațiilor simpatice ale cordului, stimulând și receptorii $beta_1$-adrenergici din miocard, exercită efecte metabolice indirecte de tip coronarodilatator prin intensificarea consumului de oxigen produs de creșterea frecvenței și contractilității miocardice.

O inervație simpatică colinergică, similară cu cea din mușchii scheletici, nu a fost dovedită la nivelul vaselor coronare.

Sistemul parasimpatic, deși este bogat reprezentat în vasele coronare, provoacă o slabă coronarodilatație sau chiar vasoconstricție coronară prin intermediul receptorilor muscarinici inhibitori ai eliberării de noradrenalină coronarodilatatoare de la nivelul terminațiilor simpatice perivasculare (fig. 7.68).

De subliniat, așadar, că efectele metabolice indirecte dețin un rol mai important în reglarea neuro-umorală a circulației coronariene decât cele directe. Astfel, atât noradrenalina, cât, mai ales, adrenalina, acționând asupra ambelor tipuri de receptori adrenergici, induc coronarodilatație prin mecanism predominant metabolic. Dopamina, de asemenea, provoacă dilatarea coronarelor, indusă metabolic. Spre deosebire de catecolamine, a căror acțiune directă constrictoare este contracarată de efectele lor metabolice de tip coronarodilatator, atât vasopresina, cât și angiotensina din sângele circulant produc numai coronaroconstricție la doze mari nefiziologice.

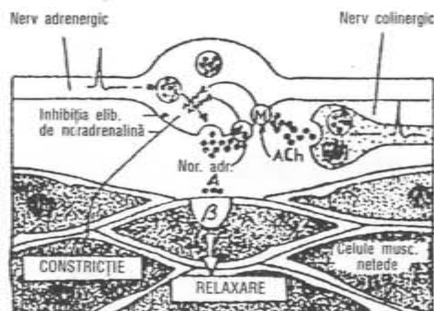


Fig. 7.68. Interacțiunea simpatico-parasimpatică la nivel coronar.

Dintre zonele reflexogene producătoare de reflexe coronariene fac parte zona sino-carotidiană și vasele coronare. Regiunea sino-carotidiană este sediul unor reflexe chemo- și baroreceptoare declanșate de injectarea locală a diverselor substanțe excitante sau de variațiile de presiune sanguină. Experimental, s-a demonstrat că injectarea intracarotidiană de nicotină produce vasodilatație coronariană, iar ocluzia carotidelor induce coronaroconstricție contracarată de coronarodilatația indusă metabolic.

Pe de altă parte, ocluzia coronarelor provoacă pe cale reflexă vagală scăderea presiunii sanguine sistemice și bradicardie (reflexul Bezold-Jarisch). Acestea contribuie fie la producerea sincopei inaugurale în unele infarcte de miocard, fie la instalarea șocului cardiogen postinfarct.

Spre deosebire de factorii metabolici care asigură menținerea constantă a fluxului și adaptarea lui la necesitățile nutritive variabile ale mușchiului cardiac, factorii nervoși tind să se opună autoreglării metabolice, determinând noi condiții de irigare normală sau patologică a miocardului.

7.7.2. CIRCULAȚIA CEREBRALĂ

Circulația cerebrală, deși are loc în spațiul închis al cutiei craniene inextensibile, este una din ariile circulatorii locale bine reglate. Grație reacțiilor neuro-umorale compensatoare de autoreglare a circulației cerebrale, variații mari ale presiunii sanguine generale, între 60–180 mmHg, se soldează cu modificări mici ale presiunii și debitului circulator cerebral. În creier, venele îndeplinind rol numai de conducte, nu și de rezervor sanguin, cantități egale de sânge ajung și pleacă din teritoriul intracranian pentru a evita fenomenele de colaps sau compresiune cerebrală.

În timp ce circulația de întoarcere este favorizată de gravitație, expansiunea sistolică a arterelor și aspirația toracică, circulația arterială apare îngreuiată de cudura carotidelor și poligonului Willis, care amortizează o parte din forța de expulzie a sângelui. În plus, datorită ortostatismului, presiunea efectivă de perfuzie a creierului este cu aproximativ 20–25 mmHg mai mică decât cea din aortă.

Debitul sanguin cerebral mediu variază între 55 și 60 ml/100 g/min, ceea ce înseamnă cam 750–800 ml/min, în cazul creierului uman de 1 300–1 350 g. În comparație cu masa encefalică, de 2% din greutatea corporală, fluxul sanguin cerebral reprezintă 15% din debitul cardiac total. Viteza de scurgere este, de asemenea, mare, realizând traversarea creierului de către izotopi în 3 s. În timpul efortului fizic, defecației, travaliului și al expirului forțat cu glota închisă, în general, circulația de întoarcere cerebrală devine mai anevoioasă, jugularele se umflă, fața se congestionează, datorită presiunii intratoracice pozitive.

Creierul, fiind cel mai mare consumator de oxigen, prezintă o sensibilitate deosebită la anemie. Dacă bulbul este mai rezistent (20–30 min), scoarța apare foarte vulnerabilă (2–3 min).

Consumul de oxigen/minut este de 3 ml/100 g, respectiv 40–50 ml pentru creierul total, corespunzând la 18% din oxigenul consumat de întregul organism. La rândul său, consumul de glucoză al creierului atinge 4–5 g/oră, ceea ce reprezintă cam 100 g/24 de ore. Pentru a satisface aceste necesități metabolice mari ale creierului, debitul sanguin cerebral se adaptează la condițiile variabile locale pe cale predominant umorală, cu participarea gazelor din sânge.

Autoreglarea circulației cerebrale se realizează pe cale predominant metabolică. Ea depinde în primul rând de concentrația oxigenului și bioxidului de carbon din sângele care irigă țesutul nervos cortico-subcortical. Excesul de CO_2, ca și deficitul de O_2, cauzează vasodilatație. Dublarea concentrației CO_2, de exemplu, determină și dublarea debitului, în vederea îndepărtării sale ca factor de vasodilatație

și de reducere a excitabilității neuronale. Invers, scăderea CO_2 reduce fluxul sanguin cerebral pentru a permite acestuia (CO_2) să revină, prin acumulare, la valori normale. Asemănător deficitului de CO_2, excesul de O_2 crește tonusul musculaturii netede vasculare, predispunând la vasoconstricție și la reducerea fluxului sanguin cerebral.

La rândul său, scăderea cu 75% a saturației în O_2 a sângelui arterial crește debitul sanguin cerebral cu 40%, dovedind astfel acțiunea sa vasculară ceva mai slabă decât a CO_2. De fapt, efectele circulatorii ale celor două gaze sanguine se sumează, completându-se. Ca factor principal al autoreglării circulației cerebrale, CO_2, rezultat din reacțiile oxido-reductoare locale, deține rolul de bază în vasomotricitatea și adaptarea circulației cerebrale la necesități. În timp ce creșterea concentrației CO_2 din sânge provoacă o evidentă vasodilatație locală, valorile scăzute din timpul hiperpneei induc modificări vasculare de sens invers.

Experimental, s-a demonstrat, de altfel, că zonele din creier în stare de hipoactivitate prezintă fenomenul de vasodilatație și hiperemie adaptativă, determinat de acumularea de cataboliți (CO_2 și H^+), pe de o parte, și de către anoxemie, pe de alta. În sens vasoconstrictor nu apar reacții evidente, ci doar creșteri ale tonusului vascular cerebral prin același mecanism umoral asigurat de conținutul scăzut în substanțe vasodilatatoare.

La rândul lor, adrenalina și noradrenalina produc, ca și excitarea simpaticului cervical, efecte constrictoare slabe, doar la nivelul vaselor piale.

Reglarea extrinsecă, extracerebrală, intervine numai când prăbușirea presiunii sanguine este de peste 50% din valoarea normală. Paralel cu răspunsurile neuro-reflexe compensatoare generale, apar în asemenea împrejurări fenomene tranzitorii de vasoconstricție regională, realizată pe calea inervației simpatice perivasculare. Vasele cerebrale sunt bogat inervate de simpaticul cervical. Nici secționarea și nici stimularea acestuia nu produc însă modificări vasculare intracraniene importante, din cauza contracarării lor de către mecanismele autoreglării metabolice. Când presiunea sanguină periferică crește în efort, se produce un oarecare grad de vasospasm cerebral cu rol protector. Creșterile presiunii intracraniene sunt contracarate într-un prim moment prin vasoconstricție, urmată de vasodilatație intrinsecă de origine locală, pentru ca, ulterior, să se soldeze cu reacții reflexe presoare generale, care vor asigura irigarea satisfăcătoare a creierului. Prin astfel de reacții, debitul sanguin cerebral este menținut în limite normale chiar dacă presiunea sanguină sistemică prezintă variații mari, între 60 și 160 mmHg. La persoanele hipertensive, autoreglarea funcționează până la 180 sau chiar 200 mmHg. Ineficiența ei duce la creșterea presiunii capilare și la edem cerebral sau la hemoragii cerebrale.

7.7.3. CIRCULAȚIA MUSCULATURII SCHELETICE

Musculatura scheletică, reprezentând la om aproximativ 40–50% din greutatea corporală, deține un rol important în repartiția sângelui circulant, atât în condiții de repaus, cât, mai ales, în stare de activitate. În condiții de repaus, consumul de oxigen al mușchilor striați fiind doar de 50–60 ml/min, debitul sanguin total al acestora nu depășește 800–1 000 ml/min. În timpul efortului fizic, consumul de oxigen și fluxul sanguin muscular cresc proporțional cu intensitatea acestuia, atingând valori de 15–25 de ori superioare celor din repaus, pe seama creșterii corespunzătoare a debitului cardiac, a dilatării vaselor din mușchi și a redistribuirii sângelui în diferitele arii corporale. Determinând fenomene de predominanță simpatică, efortul fizic realizează creșterea debitului cardiac și a presiunii arteriale, precum și deschiderea capilarelor din mușchii în stare de activitate.

Arteriolele musculaturii scheletice sunt bogate în inervație simpatică și receptori beta-adrenergici dilatatori. Adrenalina de origine suprarenală este vasodilatatoare, în timp ce noradrenalina eliberată local este vasoconstrictoare. În plus, vasele mușchilor striați posedă fibre simpatice colinergice, al căror mediator chimic este acetilcolina, prevăzută cu efecte puternic dilatatoare.

La vasomotricitatea neurogenă se adaugă participarea unor factori locali mecanici. În cursul efortului ritmic, contracția musculară maximală se însoțește de reducerea fluxului sanguin local, iar, în timpul relaxării, fluxul crește. Circulația în mușchii fazici este mai puternic afectată de contracțiile ritmice decât

în cazul muşchilor tonici. În timp ce aportul de sânge este împiedicat de fenomenul de contracţie, ca şi în cazul circulaţiei coronariene, întoarcerea venoasă este facilitată.

În afara factorilor extrinseci neurogeni şi mecanici, circulaţia muşchilor scheletici este sub controlul factorilor metabolici locali. Aceştia deţin de fapt rolul principal în producerea dilataţiei vaselor rezistive precapilare din muşchii activi, permiţând creşterea debitului sanguin, corespunzător nevoilor metabolice locale. În acest sens pledează faptul că vasodilataţia persistă după denervare. Creşterea fluxului sanguin la nivelul musculaturii în stare de activitate se datoreşte acţiunii dilatatoare însumate a mai multor factori metabolici rezultaţi din metabolismul intrinsec muscular. Printre aceştia figurează consumul crescut de oxigen, excesul de acid lactic, CO_2, radicali liberali şi ioni de potasiu din sânge precum şi de adenozină rezultată din consumul crescut de ATP. Deşi rolul fiecăruia din aceşti factori nu este suficient cunoscut, sigur apare faptul că hipoxia locală, creşterea osmolarităţii şi concentraţiei potasiului în sângele muscular contribuie la producerea vasodilataţiei şi debitului sanguin crescut din musculatura activă.

În afara acţiunii vasculare directe, factorii hiperemianţi produc şi o simpaticoliză locală, întrucât anulează vasoconstricţia indusă de stimularea nervoasă simpatică. Componenta reglatoare neurogenă participă mai mult la mobilizarea şi deplasarea masei sanguine generale spre musculatura în stare de activitate, decât la asigurarea autoreglării locale. Aceasta se găseşte sub controlul adaptativ al factorilor metabolici şi mecanici locali, modulaţi în permanenţă de factorii neurogeni şi hormonali generali.

Particularităţile circulaţiei pulmonare şi renale vor fi menţionate la capitolele respective.

8. FIZIOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

Ca funcţie vitală a organismelor vii, respiraţia reprezintă ansamblul fenomenelor fizice, chimice şi biologice prin care se asigură schimburile de gaze între organism şi mediu, necesare proceselor de oxidaţie tisulară. Consumul de O_2 şi eliminarea de CO_2 reprezintă o funcţie comună tuturor fiinţelor vii. Cu mici excepţii, viaţa este posibilă numai în prezenţa, în principal, a O_2, sub o formă absorbabilă. Accesul său către beneficiar – celula – se face diferenţiat, în funcţie de poziţia pe scara evoluţiei filogenetice, de la simpla difuziune membranară, în cazul animalelor inferioare, la transportul şi schimbul gazos realizat cu ajutorul unor structuri diferenţiate, la animalele superioare.

La mamifere şi om, actul complex al respiraţiei se realizează în trei etape – pulmonară, sanguină, tisulară, cu participarea căilor aeriene şi plămânilor, pe de o parte, şi a pompei cardiace, pe de alta. Ramificaţiile celor două sisteme de pompare se apropie la nivelul parenchimului pulmonar, aerul şi sângele fiind separate doar de membrana alveolo-capilară (fig. 8.1).

La realizarea transportului gazelor respiratorii în organism participă două categorii de procese fizice, convective şi de difuziune. Procesele convective asigură deplasarea moleculelor de gaz la distanţe relativ mari, pe cale aeriană-ventilatorie şi apoi sanguină, în vederea primenirii lor continue la nivel pulmonar şi tisular.

La rândul lor, procesele de difuziune asigură transferul în teritoriul limitat pulmonar şi tisular al O_2 şi CO_2 înăuntrul şi în afara sistemului circulator închis.

La nivel celular, oxigenul este utilizat în complexe procese oxidative furnizoare de energie, care au ca rezultat formarea unor „deşeuri" biologice, a căror eliminare sau neutralizare este, de asemenea, esenţială pentru menţinerea vieţii.

În ansamblu, schimburile gazoase la mamifere şi om necesită:

– captare de O_2 şi eliminare de CO_2, realizate la nivel pulmonar şi cunoscute sub denumirea de respiraţie pulmonară (respiraţie externă);

– transport de gaze respiratorii de către sânge (etapă sanguină);

– participarea O_2 la reacţiile oxido-reductoare celulare, producătoare de energie şi CO_2 (respiraţie celulară, sau internă).

În timp ce respiraţia pulmonară asigură schimbul de gaze dintre organism şi mediul înconjurător la nivel pulmonar, funcţia respiratorie a sângelui realizează transportul în dublu sens al acestora pe cale sanguină, în vederea utilizării oxigenului la nivel celular şi îndepărtării CO_2 rezultat din combustiile tisulare.

8.1. RESPIRAŢIA PULMONARĂ

Respiraţia pulmonară, sau externă, ca primă etapă a respiraţiei se realizează în două faze: una mecanică, ventilatorie, şi alta fizico-chimică, reprezentată de schimburile gazoase alveolo-capilare.

Componenta mecanică realizează împrospătarea aerului de la nivelul suprafeţei alveolare de schimb, ca urmare a diferenţelor de presiune dintre aerul atmosferic şi cel pulmonar, create de distensia şi retracţia ritmică a cuştii toracice. Variaţiile presiunii intratoracice, fiind însoţite de modificări presionale similare la nivelul căilor respiratorii pulmonare, determină intrarea sau ieşirea aerului din plămâni, după cum ţesutul

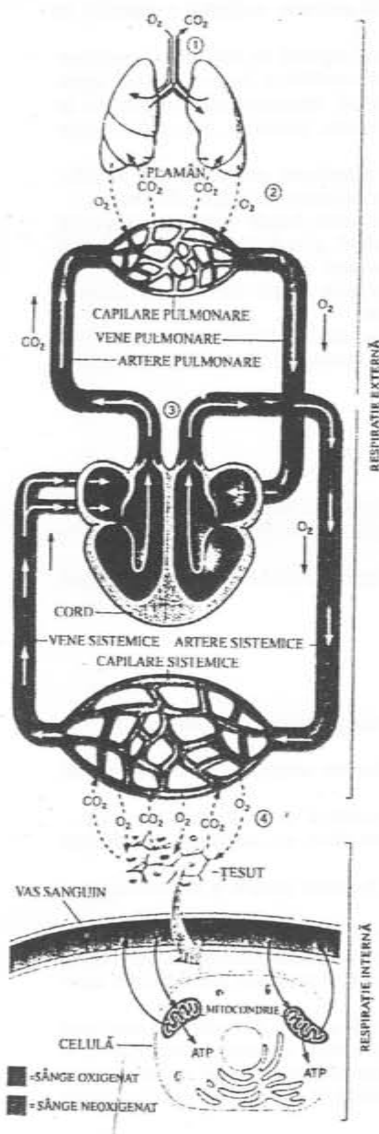


Fig. 8.1. Etapele respirației – relațiile dintre respirația externă și cea internă.

fibro-elastic pulmonar s-a dilatat sau s-a retractat în timpul unui ciclu respirator reprezentat de inspir și expir.

Componenta mecanică, ventilatorie, este întregită de schimbul de gaze între aerul alveolar și sângele venos capilar dependent de integritatea membranelor alveolo-capilare și eficiența legilor fizice ale difuziunii celor două gaze respiratorii.

La baza acestor procese complexe stau particularități morfo-funcționale ale căilor respiratorii și sistemului toraco-pulmonar, ce vor fi succint prezentate, înaintea datelor propriu-zise de fiziologie a respirației pulmonare.

8.2. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ALE APARATULUI RESPIRATOR

Ca organ fibro-elastic dilatabil în cavitatea toracică variabilă în inspir și în expir, plămânul se comportă ca un veritabil conteiner elastic pasiv, capabil să-și modifice volumul sub influența creșterii sau reducerii diametrelor sale în timpul respirației. Predominanța țesutului elastic face ca, sub influența presiunii negative intrapleurale, parenchimul pulmonar să urmeze cu fidelitate mișcările cuștii toracice, determinând modificări ale volumului și presiunilor intrapulmonare, însoțite de deplasarea în sens dublu a aerului atmosferic în căile respiratorii. Respirația este asigurată prin activitatea perfect coordonată de deplasare a aerului prin sistemul ramificat de tuburi aeriene cu sistemul hemodinamic de mișcare a sângelui spre capilarele pulmonare. Ramificațiile celor două sisteme converg, astfel încât la nivelul membranei alveolo-capilare cele două fluide în mișcare sunt aproape în contact, grosimea stratului separator fiind minimă și perfect adaptată funcției de schimb.

Practic, *sistemul respirator* are doi poli:

– polul pulmonar, unde are loc respirația externă (vehiculare de aer prin sistemul de conducte + schimburile gazoase aer–sânge);

– polul tisular, unde au loc, pe de o parte, schimbul de gaze respiratorii sânge–țesut, prin intermediul lichidului interstițial, iar, pe de altă parte, respirația internă celulară (utilizarea O_2 și generarea CO_2 de către celule).

La nivelul polului pulmonar se disting:

a) o zonă de conducere, care este nealveolizată (nu conține alveole), deci nu participă la schimburile gazoase. În acest sector are loc un transfer de masă convectiv, în care regimul de curgere este proporțional cu diametrul conductei la puterea a 4-a;

b) o zonă respiratorie – alveolizată –, care este sediul hematozei pulmonare. Această zonă corespunde acinilor pulmonari care cuprind trei generații de bronhiole respiratorii parțial alveolizate (generațiile 17–19), canale alveolare și saci alveolari complet alveolizați (generațiile 20–23). Transferul se face prin difuziune (fig. 8.2).

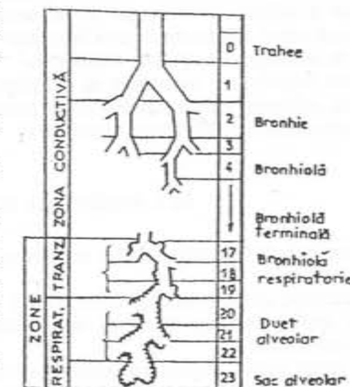


Fig. 8.2. Căile aeriene după Weibel (1963).

De aceeași manieră se pot împărți și vasele:

– vasele zonei de conducere (vase extraalveolare), cu un sistem de curgere rapidă (artere, arteriole, venule, vene);

– vasele zonei alveolare (precapilare, capilare), cu viteză de circulație foarte lentă, favorizând schimburile gazoase.

Plămânul este sediul procesului de ventilație pulmonară. Funcția sa se realizează, pe de o parte, datorită legăturilor morfo-funcționale cu toracele, justificând noțiunea de sistem toraco-pulmonar folosită în mecanica respiratorie, iar, pe de altă parte, prin sistemul de conducte care constituie arborele bronșic și servește transportului de gaze.

Plămânul conține și sediul sectorului de schimb respirator, reprezentat de bariera alveolo-capilară.

Greutatea acestui organ variază între 0,8–1 kg, din care aproape jumătate este asigurată de sânge, 20% din masa pulmonară este reprezentată de țesut nealveolizat, irigat prin arterele bronșice, iar 30% de țesut alveolizat irigat prin arterele pulmonare.

8.2.1. SISTEMUL DE CONDUCTE AERIENE

Sistemul de conducte aeriene reprezentat de nazo-faringe, laringe, trahee, bronhii și bronhiole prezintă o zonă de conducție (superioară) și o zonă respiratorie propriu-zisă (inferioară).

Caracteristic căilor respiratorii superioare este prezența scheletului cartilaginos, țesutului musculo-elastic, plexului vascular submucos și epiteliului ciliat.

La nivelul căilor respiratorii inferioare, absența cartilajelor din teritoriul bronșiolar este supleată de prezența surfactantului pulmonar secretat atât de celulele Clara bronșiolare, cât și de pneumocitele de ordinul II alveolare. Reducând tensiunea superficială de la nivelul suprafeței alveolare, aceasta menține canalele alveolare deschise, permițând deplasarea aerului până la nivelul teritoriului de schimb gazos alveolo-capilar.

Grație particularităților sale morfo-funcționale, sistemul de conducte aeriene asigură:

– deplasarea aerului în dublu sens, cu posibilitatea de reglare a debitului, rezistenței la flux și a volumului spațiului mort;

– încălzirea și umectarea aerului;

– captarea și îndepărtarea particulelor inhalate (proces de apărare nespecifică).

Traheea și bronhiile principale (canale independente de țesutul pulmonar respirator) au o armătură cartilaginoasă dispusă în potcoavă, închisă posterior printr-o porțiune musculară. Țesutul conjunctiv cartilaginos le conferă o oarecare rigiditate, care le permite să rămână permeabile în cazul presiunii crescute intratoracice, din expirul forțat, iar componenta musculară, prin colabarea adecvată, determină creșterea vitezei de mișcare a aerului, favorizând eliminarea sa și expectorația, în tuse.

Pentru următoarele 2–3 generații de ramificații, cartilajul este neregulat, stratul muscular este mai bine reprezentat, iar glandele bronșice, care vor deveni mult mai rare în bronhiile mici, acum sunt numeroase.

Dispoziția oblică și circulară a fibrelor musculare și sensibilitatea la diferiți factori endo- și exogeni oferă posibilitatea unor variații de calibru, cu atât mai importante, cu cât țesutul cartilaginos este mai redus.

Bronhiolele cu diametrul sub 1 mm nu au inel cartilaginos, nu au glande bronșice și sunt tapetate cu un epiteliu cubic simplu.

Bronhiile intrapulmonare sunt înconjurate de un corset conjunctiv puțin extensibil, care le separă de parenchim și delimitează un spațiu virtual comun bronhiilor și arterelor pulmonare.

Acest suport conjunctiv dispare la nivelul bronhiolelor și parenchimul se inseră direct pe peretele lor extern, cu consecințe funcționale importante.

Între bronhiole și parenchim se stabilește o interacțiune în ambele sensuri, astfel încât variațiile volumului pulmonar sunt transmise direct bronhiolelor mici, iar contracția musculaturii acestora atrage radiar parenchimul, modificându-i complianța.

8.2.2. STRUCTURA FUNCȚIONALĂ A PLĂMÂNULUI

Plămânul, în ansamblu, conține mai mult de 30 de varietăți de celule, o proporție însemnată revenind tunicii mucoase.

Mucoasa are particularități structurale și funcționale în funcție de sectorul pe care îl tapetează.

La nivelul traheei și bronhiilor mari, epiteliul este pseudostratificat cilindric ciliat, format din mai multe tipuri de celule:

- celule ciliate, prezentând fiecare circa 250 de cili la polul apical;
- celule caliciforme (în proporție de 1 la 5 celule ciliate), secretoare de mucus. Numărul lor crește în cazul unor agresiuni toxice sau virale;
- celule cu marginea „în perie", bogate în ribozomi liberi, implicate în resorbția unei cantități de mucus și în unele procese secretorii;
- celule bazale cu rol în regenerare;
- celule neuro-ectodermice, cu conținut bogat în granule secretoare de hormoni locali de tip aminic (histamină, serotonină, catecolamine), polipeptidic (VIP, TSH, MSH, ACTH, calcitonină, gastrină, secretină, kinine plasmatice, vasopresină etc.) și lipidic (prostaglandine, tromboxani, prostacicline, leucotriene). Nu s-au evidențiat legături ale acestor celule cu fibre nervoase aferente sau eferente. Posedând capacitatea de a capta precursori de bioamine, ele aparțin sistemului endocrin difuz (APUD).

La suprafața epiteliului se deschid canalele glandelor mucoase care se extind în profunzime până în stratul muscular.

Corionul, situat imediat subepitelial, conține numeroase limfocite, mastocite, eozinofile, o rețea fibro-elastică cu dispoziție longitudinală și capilare de 2–3 ori mai numeroase, comparativ cu rețeaua alveolară.

În submucoasă se găsesc glande bronșice de tip sero-mucos, de 1 mm lungime, ale căror canale de excreție pot ajunge până în stratul muscular. Aceste canale au o dispoziție circulară în bronhii și spiralată în bronhiole și pot produce, prin contracția lor, plisarea mucoasei și închiderea lumenului.

Bronhiolele respiratorii și canalele alveolare constituie un teritoriu de tranziție spre alveole. Epiteliul este de tip cubic, iar între celulele epiteliale apar intercalate capilarele subepiteliale.

Când diametrul bronhiolelor scade sub 1 mm, dispar cartilajul, glandele sero-mucoase și nodulii limfatici, iar epiteliul devine cubic, cu sau fără cili. Celulele caliciforme scad numeric și dispar spre porțiunile distale. Devin mai abundente celulele neciliate, proeminente în lumen, denumite celule Clara.

Celulele Clara au aparat Golgi și reticul endoplasmatic bine reprezentat și conțin numeroase granulații exocrine dense. Ele sunt implicate în elaborarea mucusului și surfactantului pulmonar.

Unitatea funcțională a plămânului este acinul pulmonar, sau unitul respirator, format din structurile ce încep la nivelul bronhiolei respiratorii. La acest nivel, epiteliul cubic devine turtit și lipsit de cili. Alveolele pulmonare au pereți subțiri, construiți dintr-o rețea de capilare sanguine anastomozate, înglobate într-o rețea de reticulină și un înveliș epitelial format din două tipuri de celule:

- pneumocite de tip I (membranoase), celule mici, pavimentoase, în număr redus;
- pneumocite de tip II (granulare), celule mari, rotunde sau cuboidale, mult mai numeroase, bogate în corpi denși secretari de surfactant pulmonar antiatelectazic. În pereții alveolari se găsesc și celule macrofage aparținând fagocitelor mononucleate.

Alveolele alăturate comunică prin mici orificii numite pori alveolari.

Numărul alveolelor pulmonare a fost evaluat la aproximativ 300 milioane, realizând o suprafață de schimb gazos de 80–100 m^2.

Lobulii și acinii au o rețea de fibre elastice și colagene în strânsă legătură cu structurile bronșiolare și arteriale, care constituie un continuu elastic, astfel încât fiecare cale aeriferă și fiecare vas sunt legate elastic de structurile vecine. Consecința funcțională a acestui tip de relații structurale este posibilitatea de transmitere a tensiunilor ce iau naștere într-un punct al sistemului elastic pulmonar, prin rețea, tuturor părților componente ale sistemului.

Structura cea mai puternic implicată în funcția respiratorie a plămânului este *membrana alveolo-capilară*, adaptată perfect funcției de schimb gazos prin procese fizico-chimice de simplă difuziune.

Ea constituie o adevărată barieră aer-sânge, formată din membrană bazală alveolară, surfactant pulmonar, pneumocite I și II, pe de o parte, și membrană bazală capilară și endoteliu capilar, pe de altă parte, separate doar de spațiul septal (interstițial). Grosimea membranei alveolo-capilare normale nu depășește 0,4–0,6 μm, permițând transferul rapid al celor două gaze prin simpla diferență de presiune parțială a acestora în teritoriul alveolar și capilar al barierei aer-sânge.

La exterior, plămânii sunt tapetați de foița viscerală a seroasei pleurale, care împreună cu cea parietală formează spațiul pleural lubrifiat, cu presiune negativă, indispensabil proceselor de ventilație pulmonară (vezi Mecanica respiratorie).

8.2.3. VASCULARIZAȚIA PLĂMÂNULUI

Plămânul este un organ de vascularizație dublă, nutritivă, asigurată de vasele bronșice aparținând circulației sistemice cu regim de presiune înaltă, și funcțională, realizată de circulația pulmonară sau mica circulație, cu regim de presiune joasă.

Deși aparțin unor compartimente diferite, cele două circuite sanguine stabilesc între ele comunicări prin anastomoze de diferite tipuri.

8.2.3.1. Vascularizația nutritivă

Vasele bronșice asigură vascularizația bronhiilor și a vaselor mari pulmonare, a septurilor fibroase, a pleurei viscerale și parietale mediastinale.

Ramurile arteriale sunt satelite bronhiilor și merg până la bronhiolele terminale, dar nu ajung până la zona alveolizată.

Rețeaua capilară care se formează din arteriolele bronșice se continuă cu două plexuri venoase – submucos și peribronșic. Cele două plexuri realizează, prin comunicările dintre ele, numeroase anastomoze veno-venoase.

Drenajul venos al plexului peribronșic se face spre vena azigos în partea dreaptă și în hemiazigos și intercostală superioară pentru partea stângă.

Plexul submucos efectuează drenajul în cea mai mare parte în venele pulmonare, explicând infiltrația cu sânge venos a sângelui care ajunge în atriul stâng. Cantitatea de sânge venos care pătrunde în atriul stâng este de numai 1–2% din debitul cardiac, datorită faptului că debitul sanguin pulmonar este mult mai mare față de cel bronșic.

În unele circumstanțe patologice, când circulația pulmonară este obstruată sau distrusă, între cele două sisteme circulatorii se dezvoltă numeroase anastomoze anormale, astfel încât circulația bronșică preia o parte din rețeaua arterială pulmonară. În aceste condiții, debitul arterial bronșic poate crește, atingând valori până la 5–20% din debitul ventriculului stâng. Circulația pulmonară neadaptată valorilor tensionale crescute din teritoriul bronșic poate fi sediul unor hemoragii grave.

8.2.3.2. Vascularizația funcțională

Circulația pulmonară, sau mica circulație, este formată dintr-un sistem arterial pulmonar, care cuprinde artera pulmonară și ramurile sale divizionare până la capilarele pulmonare, și un sistem venos pulmonar, care constituie circulația de retur spre inima stângă.

Vasele circulației pulmonare au o serie de particularități morfologice justificate de funcția lor. Vasele arteriale pulmonare se împart în: artere elastice (diametru mai mare de 1 mm), artere musculare (diametru între 100 μm și 1 mm) și arteriole (diametru cuprins între 10–100 μm), ce se continuă cu vasele precapilare, al căror diametru este cuprins între 20–40 μm.

Arterele elastice se întind pe o distanță de aproximativ 20 cm, ceea ce reprezintă 90% din distanța care separă valvulele pulmonare de patul capilar. Regimul presional din sectorul circulației pulmonare este de aproape 6 ori mai scăzut comparativ cu cel din circulația sistemică. La calibru egal, vasele circulației pulmonare au pereții de două ori mai subțiri și mai distensibili (fig. 8.3).

Spre deosebire de structura peretelui aortei, care are media formată din lamele de fibre elastice dispuse circular, concentric, realizând o structură ordonată, în peretele arterelor pulmonare fibrele sunt scurte, discontinue, dând un aspect de masă amorfă. Fibrele musculare care se găsesc la acest nivel se inseră în spirală pe fibrele elastice. Numărul lor este foarte redus. Astfel, în artera pulmonară și ramurile ei principale numărul lor este de 20–30, în timp ce arterele cu calibru de 1 mm sunt în jur de 3–4. Rolul lor nu este atât în vasomotricitate, cât în mularea pe conținutul sanguin.

Alături de fibrele elastice și musculare se găsesc colagen și substanță fundamentală bogată în heteropolizaharide acide de tipul condroitinei. Volumul de sânge care se găsește în circulația pulmonară variază în funcție de sectorul vascular. Astfel, arterele elastice cuprind aproximativ 120 ml de sânge (80% din volumul total al circulației pulmonare).

Distensibilitatea arterelor pulmonare și a celor două ramuri principale este foarte mare și permite ca, în timpul sistolei, peste volumul de 50 ml pe care-l conțin în diastolă să se adauge jumătate din debitul sistolic fără ca presiunea să depășească 12–15 mmHg. Suprafața de secțiune totală variază între 3–25 cm^2.

Arterele musculare au un perete subțire, care reprezintă, în stare de relaxare, aproximativ 3–6% din valoarea diametrului extern.

În timpul contracției, diametrul extern se reduce cu aproape 20%, iar suprafața lumenului, micșorându-se cu 65%, conduce la o creștere de aproape 8 ori a rezistenței la scurgere (fig. 8.4).

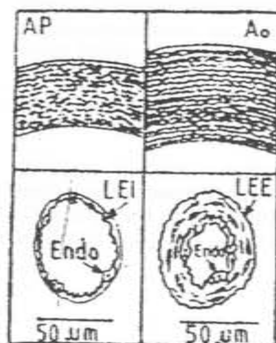


Fig. 8.3. Secțiune transversală prin artera pulmonară (AP) și aortă (Ao). Endo, endoteliu. LEI, limitantă elastică internă. LEE, limitantă elastică externă.

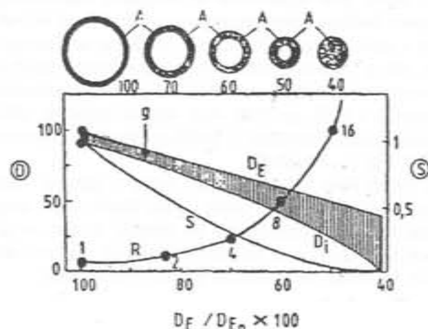


Fig. 8.4. Secțiune la nivelul vaselor arteriale pulmonare de tip muscular. Variații ale diametrului intern (D_i), diametrului extern (D_E), ale grosimii peretelui (g), ale secțiunii lumenului (S) și ale rezistenței (R) în timpul contracției (suprafața A rămâne constantă) (după Meyer, 1980).

Reducerea, în cazuri extreme, a diametrului extern cu 50% este urmată de închiderea lumenului vascular.

Arteriolele pulmonare se întind pe o distanță de numai 2 mm, deci 1% din distanța care separă valvulele pulmonare de patul capilar. Suprafața lor totală de secțiune este de 25–40 cm^2 și volumul de sânge pe care îl conțin este foarte redus, de numai 3 ml.

Vasele precapilare (aproximativ 300 milioane) cu care acestea se continuă, fără a fi limitate de sfinctere precapilare bine reprezentate, ca în circulația sistemică, cuprind 5 ml sânge.

Viteza de circulație este mică, scăzând de la 2 la 0,2 cm/s și ajungând la valori de aproape 20 de ori mai reduse în sectorul capilar, favorizând astfel schimburile gazoase.

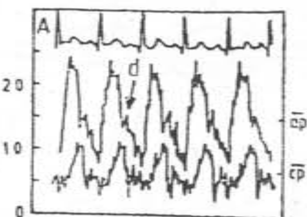


Fig. 8.5. Înregistrarea grafică a presiunii din artera pulmonară. ap, arteră pulmonară, cp, capilare pulmonare.

Sectorul arteriolelor pulmonare de tip muscular este un sistem de rezistență mare și capacitate scăzută, caracterizat printr-un volum scăzut de sânge, suprafață de secțiune mare, cu numeroase bifurcații. Această zonă este sediul rezistențelor la curgere și al controlului vasomotricității pulmonare.

Capilarele pulmonare formează o rețea densă și regimul lor funcțional nu este condiționat și controlat de prezența unor sfinctere ca acelea care se găsesc în circulația sistemică.

Volumul de sânge care se găsește în acest sector a fost estimat în medie la 150 ml (cu variații între 75–200 ml, în repaus și în timpul efortului muscular).

Organizarea patului capilar pulmonar poate fi exprimată fie sub forma unei rețele de ochiuri hexagonale, fie sub forma unei pelicule de sânge aproape continue, limitată prin două membrane fine de fiecare versant alveolar. Aceste membrane prezintă pilieri verticali, dispuși ordonat, care sunt constituiți prin zonele interstițiale intercapilare ale membranei alveolo-capilare. Acest model de dispoziție, în peliculă, are avantajul de a arăta că distensibilitatea peretelui capilar este mai redusă în planul septurilor, unde expansiunea vasului este limitată de spațiul interstițial dens care constituie pilierii, și este mare în planul perpendicular pe septuri, unde capilarele sunt limitate numai de membrana bazală, endoteliu și epiteliu. Ca urmare, suprafața capilară depinde, în planul care o desparte de alveolă, de gradul de inflație a plămânului, iar, în axul perpendicular pe membrana alveolo-capilară, de presiunea transmurală.

Presiunile în circulația pulmonară. Vasele pulmonare funcționează la un nivel de joasă presiune, condiționată de presiunea mică pe care o dezvoltă ventriculul drept în timpul sistolei, de complianța mare a sistemului vascular pulmonar și de rezistența mică pe care o opune acesta la curgerea sângelui. La fiecare sistolă, presiunea în artera pulmonară și ramurile ei principale atinge rapid valoarea de 20–25 mmHg. Urmează apoi (fig. 8.5) o scădere până la nivelul incizurii dicrote (d), care se datorește închiderii valvulelor sigmoide, și o descreștere de tip exponențial până la valoarea minimă telediastolică de 8–10 mmHg.

Presiunea medie (P_{ap}) variază între 10–17 mmHg și crește progresiv, odată cu vârsta.

Porțiunea sistolică a curbei, înaintea incizurii, este determinată de accelerația sângelui și distensia pereților. Este mai abruptă dacă volumul sistolic, viteza de evacuare a sângelui și rigiditatea pereților sunt mai mari și devine mai lină în condițiile unei complianțe crescute și ale unei rezistențe periferice mici.

Porțiunea descendentă, diastolică, depinde de elasticitatea pereților arteriali și de rezistența periferică la curgerea sângelui.

Presiunea din venele pulmonare este de aproximativ 4–5 mmHg, apropiată ca valoare cu cea înregistrată în atriul stâng. Venele pulmonare sunt inextensibile și pot fi foarte ușor colabate; rolul lor fiziologic constă în reglarea presiunii sângelui care se deplasează din patul capilar pulmonar spre atriul stâng.

Volumul sanguin pulmonar. Se determină cu ajutorul diluției unor indicatori vasculari injectați alternativ în trunchiul arterei pulmonare și la nivelul urechiușei stângi, urmată de cuantificarea indicatorilor în una din arterele sistemice (fig. 8.6).

Volumul sanguin arterial pulmonar este de 120–150 ml la sfârșitul diastolei și 170–200 ml în sistolă.

Volumul spațiului capilar, obținut prin metode morfometrice, este de aproximativ 170 ml (90–240 ml). Variații fiziologice apar în starea de repaus (80 ml) față de condițiile de efort (160 ml) și, de asemenea, în clinostatism față de ortostatism.

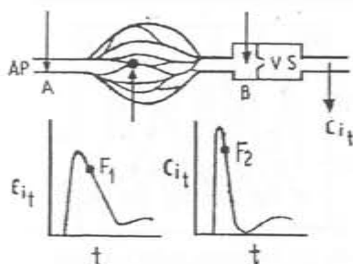


Fig.8.6. Măsurarea volumului sanguin pulmonar prin diluţia indicatorilor. Curbele de concentraţie ale indicatorilor (C_i) în funcţie de timp (t) permit calculul timpului de tranzit mediu (F_1 şi F_2); prin diferenţă se obţine calculul volumului cuprins între punctele A şi B. AP, arteră pulmonară. VS, ventricul stâng.

Datorită gravitaţiei, volumul sanguin din capilarele pulmonare este inegal repartizat, având tendinţa de a se acumula în regiunile declive.

Vasomotricitatea circulaţiei pulmonare. La cele mai multe specii animale, circulaţia pulmonară la adult are posibilităţi vasoconstrictoare reduse, în comparaţie cu circulaţia sistemică, fetală şi neonatală.

Vasomotricitatea sectorului vascular pulmonar deţine un rol important în reglarea schimburilor gazoase, prin adaptarea perfuziei la ventilaţie şi, deci, pentru menţinerea constantă a concentraţiei sanguine a gazelor respiratorii. Stimulii principali sunt O_2 şi H^+. Celulele musculare netede din pereţii vasculari au proprietăţile morfologice generale ale musculaturii netede: dimensiuni reduse, reticul endoplasmatic puţin dezvoltat, capacitate mare de a sintetiza elastină, fibre elastice şi colagen. Miozina are o activitate ATPazică scăzută, contracţia fiind lentă, prelungită.

Inervaţia adrenergică şi colinergică se întâlneşte la toate speciile animale. Receptorii alfa sunt mai bine reprezentaţi ca cei beta. Se pare că fibrele adrenergice au un rol mai important în plămânul fetal (fiind implicate în răspunsul circulaţiei pulmonare la hipoxie) decât în plămânul adultului.

Numeroase substanţe (droguri, mediatori etc.) au acţiune asupra circulaţiei pulmonare. Pentru foarte multe din acestea, efectele şi modul de acţiune nu sunt clar precizate.

Diferenţele care apar de la o specie la alta, existenţa numeroaselor interacţiuni între substanţe, faptul că sunt repede distruse, iar produşii lor de metabolism nu sunt perfect cunoscuţi constituie factori limitanţi.

O serie de date au fost însă bine stabilite. Astfel, catecolaminele alfa-adrenergice şi angiotensina au acţiuni vasoconstrictoare marcate pe plămânul izolat, dar, *in vivo*, cele mai multe efecte exercitate asupra circulaţiei pulmonare sunt secundare efectelor lor pe circulaţia sistemică. Existenţa unui tonus adrenergic permanent este sugerată de faptul că inhibitorii alfa produc o scădere de mică importanţă a rezistenţei arteriale pulmonare.

Serotonina şi prostaglandinele F_1 şi F_{2alfa} au acţiuni vasoconstrictoare mai accentuate comparativ cu circulaţia sistemică.

Catecolaminele beta şi ganglioplegicele manifestă efecte vasodilatatoare asupra vaselor pulmonare contractate în prealabil, ca urmare a hipoxiei, dar nu au nici un efect pe vasele pulmonare normale. De asemenea, nu s-a descris un efect al inhibitorilor beta.

Acetilcolina este un agent vasodilatator dacă acţionează pe vasele pulmonare contractate, dar rămâne fără efect dacă acţionează asupra celor normale.

Efectele histaminei sunt contradictorii, depinzând de specie, de doză şi de predominanţa receptorilor H_1 sau H_2.

Bradikinina exercită efecte vasoconstrictoare sau vasodilatatoare, de asemenea în raport de doză şi de specie, dar răspunsurile vasodilatatoare sunt cele mai puternice.

Acţiunile serotoninei, bradikinei şi histaminei sunt mai reduse la nivelul venelor comparativ cu cel al arterelor.

Stimulul cel mai important al vasomotricităţii pulmonare este hipoxia alveolară. Efectele sale sunt potenţate de acidoza metabolică sau respiratorie, care, prin ele însele, au efecte vasoconstrictoare la nivelul circulaţiei pulmonare.

CO_2 nu are nici un efect specific prin acţiune directă, ci prin intermediul H^+ (vezi Reglarea umorală a respiraţiei).

Efectele hipoxiei asupra circulaţiei pulmonare. Hipoxia produce vasoconstricţie în teritoriul arterial pulmonar, implicându-se astfel în adaptările locale ale perfuziei la ventilaţie; prin acest efect se explică rezistenţele crescute din circulaţia pulmonară fetală, în cursul afecţiunilor respiratorii cronice şi la indivizii care locuiesc la altitudine.

Răspunsul presor, prezent la toate speciile, apare la om atunci când P_AO_2 (presiune parţială a oxigenului la nivelul alveolei) scade sub 70 mmHg şi este maxim la valoarea de 35 mmHg a acesteia.

Mecanismul de producere a vasoconstricţiei hipoxice nu este însă complet elucidat. Se admite existenţa unei celule chemoreceptoare care recunoaşte semnalul hipoxic, urmată de transformarea semnalului în răspuns contractil.

Date experimentale arată că hipoxia alveolară, în mai mare măsură ca hipoxia sanguină, este stimulul principal.

Constricţia hipoxică a vaselor pulmonare din timpul vieţii fetale scade brutal în momentul primei respiraţii, ca urmare a ajungerii oxigenului la nivel alveolar, determinând reducerea rezistenţei vasculare şi creşterea fluxului sanguin pulmonar. Dacă fenomenul se datorează acţiunii directe a hipoxiei asupra musculaturii netede a vaselor pulmonare sau eliberării unor substanţe vasoactive de la nivelul ţesuturilor perivasculare nu s-a precizat încă.

Influenţa acidozei asupra circulaţiei pulmonare. Acidoza determină o vasoconstricţie arterială pulmonară, urmată de creşteri cu 3–4 mmHg ale presiunilor în arterele pulmonare (P_{ap}) şi o creştere cu aproape 50% a rezistenţei în vasele pulmonare. Aceste fenomene apar la valori ale pH-ului cuprinse între 7–7,20.

Răspunsurile sunt identice în acidoza metabolică sau respiratorie şi mai accentuate dacă se produc la subiectul aflat deja în stare de hipoxie.

8.2.3.3. Circulaţia limfatică pulmonară

Plămânul şi pleura sunt străbătute de reţele de vase limfatice, situate periarterial, perivenos, peri- şi intrabronşic, septal şi subpleural, între care există numeroase conexiuni.

Limfaticele periferice se găsesc foarte aproape (1–2 mm) de septurile alveolare, dar nu pătrund în membrana alveolo-capilară.

Diametrul capilarelor limfatice, aproape totdeauna superior celui al capilarelor sanguine, variază între 100 şi 200 μm. Peretele lor este constituit din celule endoteliale, care prezintă joncţiuni deschise, sprijinite pe o membrană bazală subţire şi discontinuă şi care conţin numeroase vezicule de pinocitoză, atestând fenomenele de transport care au loc la acest nivel. Deşi au posibilitatea de contracţii pulsatile cu o frecvenţă de 1–20 contracţii/minut şi pot genera presiuni de până la 20 mmHg, factorul principal care asigură progresia limfei este reprezentat de mişcările respiratorii.

Vasele limfatice pulmonare sunt prevăzute cu valvule, care permit o circulaţie unidirecţională a limfei. Posedând o mare permeabilitate, prin limfatice se drenează atât proteinele filtrate care traversează capilarele sanguine, cât şi particule care provin din alveole; particulele care nu au fost eliminate prin stratul mucociliar traversează epiteliul, nu atât pe la nivelul joncţiunilor, cât prin veziculele de endocitoză de la nivelul pneumocitelor I şi II, de unde sunt captate rapid de către reţeaua limfatică.

Compoziţia în proteine a limfei pulmonare reprezintă aproximativ 75% din cea a plasmei, iar debitul este de 0,5 l/zi (1–8 ml/oră).

În cazul unei supraîncărcări acute a patului vascular, odată cu creşterea presiunii în capilarele pulmonare, debitul limfatic poate creşte foarte mult, atingând aproape de trei ori valoarea normală. Dacă fenomenul de supraîncărcare are un caracter cronic, se produce în decurs de aproximativ trei săptămâni o proliferare limfatică, cu o creştere a debitului limfatic de până la 10–100 ml/oră şi, astfel, prin stimularea drenajului de lichid se limitează formarea edemului.

8.2.4. INERVAŢIA PLĂMÂNULUI

Plămânul posedă o inervaţie vegetativă, implicată în bronhomotricitate, în activitatea secretorie a elementelor epiteliale bronho-pulmonare şi în vasomotricitatea circulaţiei pulmonare.

Prezenţa inervaţiei simpatico-parasimpatice de la nivelul epiteliului şi musculaturii bronşice va fi prezentată ulterior, la reglarea nervoasă a bronhomotricităţii.

Vasele pulmonare prezintă atât baroreceptori (receptori de întindere), cât și fibre nervoase vegetative aferente și eferente. Receptorii sunt situați atât la baza celor două artere pulmonare, cât și la locul lor de bifurcație. Funcția receptorilor este de a detecta variațiile volemice locale și de a determina reacții reflexe similare celor declanșate de la nivelul zonelor reflexogene ale arterelor sistemice. Stimularea baroreceptoare sau chemoreceptoare a acestora din urmă și, mai ales, a sinusului carotidian este urmată de reacții vasomotorii pulmonare.

Vasele pulmonare, fiind vase de capacitanță, reacționează prin variații mari de volum la modificări mici vasomotorii. Căile eferente simpatico-parasimpatice prezintă o densitate mai redusă la nivelul vaselor mici, pentru ca să dispară în cazul celor cu diametrul sub 3 mm.

În afara fibrelor simpatice vasoconstrictoare, vasele pulmonare conțin și filete nervoase simpatice vasodilatatoare ce întregesc efectele căii parasimpatice colinergice.

Căile aferente sunt reprezentate de terminațiile senzitive vagale de la nivelul parenchimului și vaselor pulmonare.

Se descriu terminații nervoase senzitive și în pereții alveolari, conectate la receptorii de tip „J", precum și terminații eferente în legătură cu pneumocitele II, pentru controlul secreției de surfactant.

8.3. MECANICA VENTILAȚIEI PULMONARE

Actul complex al respirației începe cu fenomenele mecanice de distensie și retracție a cuștii toracice, indispensabile ventilației pulmonare ca proces fiziologic de asigurare a schimbărilor gazoase între mediul extern și aerul alveolar.

Mișcările ventilatorii pulmonare realizează primenirea aerului din teritoriul de schimb alveolo-capilar prin procese fizice convective de deplasare și transport în dublu sens al aerului respirat. La baza lor stau diferențe de presiune transaeriene, transpulmonare și transtoracice din timpul ciclului respirator, realizate cu participarea mișcărilor cutiei toracice, elasticității pulmonare, distensibilității toraco-pulmonare și a vidului intrapleural.

Sensul dublu de circulație a aerului se realizează ciclic în două etape distincte ale procesului de ventilație:

- *inspirația*, care constă în pătrunderea în plămân a unui volum de aer atmosferic mai bogat în O_2, față de aerul alveolar, și
- *expirația*, în cursul căreia este eliminat la exterior un volum de aer aproape egal cu cel inspirat și care conține mai mult CO_2 și mai puțin O_2 (coeficientul respirator este 0,8).

Tranzitul de aer între cele două sectoare – alveolar și atmosferic – este urmarea modificărilor de presiune din interiorul sistemului toraco-pulmonar, modificări care se produc prin activitatea mușchilor inspiratori și expiratori, cu participarea toracelui, plămânilor și pleurei. În acest fel, integritatea anatomică și funcțională a fiecărei verigi implicate și a sistemului în întregime apare obligatorie.

Spre deosebire de inspirație, care se produce în mod activ cu participarea obligatorie a mușchilor inspiratori, expirația se realizează pasiv în prima sa parte și doar componenta finală a expirului este activă, necesitând intervenția mușchilor expiratori.

8.3.1. MIȘCĂRILE CUTIEI TORACICE

Mișcările cutiei toracice asigură pătrunderea și ieșirea aerului din plămân atât în condiții obișnuite de repaus sau efort fizic minim, cât și în condiții de inspir sau expir forțat, ca urmare a expansiunii și retracției toraco-pulmonare realizate de contracția și relaxarea mușchilor respiratori.

Forța motrice a inspirului o constituie contracția următorilor mușchi inspiratori: intercostali externi, diafragm, supracostali, pectorali, scaleni, sternocleidomastoidian, mare dințat. Forța maximă dezvoltată de către aceștia este de până la 10 kg/cm, cu scurtarea până la 50% a fibrei musculare.

Gradarea forței de contracție se poate obține prin variația numărului de unități motorii, într-o mai mică măsură, și prin variații ale frecvenței de contracție.

Măsurarea activității electrice din mușchii inspiratori a arătat că aceasta este dependentă atât de numărul de fibre musculare activate, cât și de frecvența de excitație, constatându-se că, pentru o anumită forță pe care o dezvoltă mușchiul, activitatea electrică crește liniar cu viteza de scurtare.

În **ventilația de repaus** intervine contracția mușchilor intercostali externi și diafragm, determinând creșterea de volum a cutiei toracice prin mărirea diametrelor acesteia.

Diametrul antero-posterior se mărește datorită orizontalizării coastelor (de la a II-a, până la a VI-a) și mișcărilor de la nivelul articulației primei coaste cu sternul.

Prima pereche de coaste se articulează anterior cu sternul (prin articulația manubrio-sternală) și posterior cu coloana vertebrală, alcătuind operculul toracic. În inspir, manubriul sternal este împins în sus și înainte, luând o poziție de 1° până la 16° față de orizontală. Această mișcare mărește diametrul antero-posterior al jumătății superioare a toracelui și antrenează expansionarea porțiunii anterioare a vârfului pulmonar. Amplitudinea mișcării este redusă în timpul respirațiilor de repaus și prezintă variații individuale în legătură cu profunzimea respirației. Anchiloza care se poate instala la nivelul acestei articulații poate explica eventualele afecțiuni prin hipoventilația zonei.

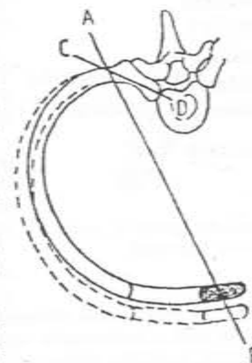


Fig. 8.7. Schema axelor de deplasare a coastelor (AB și CD) pentru perechile de coaste de la a II-a la a VI-a. (- - -), poziția coastei în inspirație (după Gray).

Contracția mușchilor intercostali externi imprimă coastelor a II-a – a VI-a o mișcare de rotație și orizontalizare în jurul unui ax paralel cu gâtul lor (fig. 8.7).

Faptul că fiecare coastă este mai lungă și cu o direcție mai oblică decât cea superioară explică de ce sternul, executând o mișcare din articulația manubrio-sternală, este împins înainte, mărind diametrul antero-posterior al cutiei toracice.

Contracția mușchilor intercostali externi antrenează în mod obligatoriu ridicarea coastelor, deoarece contracția concomitentă a mușchilor scaleni face din prima coastă un punct superior fix. Dispoziția oblic în jos și înainte a fibrelor intercostalilor externi ușurează, de asemenea, mișcarea de ridicare a coastelor.

Diametrul transversal al cutiei toracice se mărește datorită unei mișcări de rotație care are loc atât la nivelul coastelor a II-a – a VI-a, cât și al coastelor de la a VII-a la a X-a.

Porțiunea medie a coastelor a II-a – a VI-a, fiind mai ridicată față de capete, favorizează creșterea diametrului transversal prin rotirea în jurul unui ax oblic antero-posterior.

Mișcarea de rotație pe care o efectuează coastele de la a VII-a la a X-a se face în jurul unui ax care anterior străbate linia mediană, iar posterior gâturile coastelor, lărgind astfel unghiul realizat de coaste cu coloana vertebrală și mărind diametrul transvers al porțiunii inferioare a toracelui.

Creșterea *diametrului vertical, cranio-caudal*, este consecința alungirii exclusiv în jos a cavității toracice, care rezultă din coborârea planșeului format de mușchiul diafragm. Acest mușchi este considerat principalul mușchi inspirator, deoarece, prin acțiunea sa, asigură vehicularea unei cote importante din volumele respiratorii (60% din cantitatea de aer ventilat într-o respirație profundă).

Diafragmul este alcătuit dintr-o porțiune centrală tendinoasă și din țesut muscular dispus circumferențial. Are formă de hemisferă (cu diametrul egal cu 20 cm), cu bolta orientată spre cavitatea toracică, cu o suprafață de aproximativ 270 cm^2.

Funcțional i se disting două porțiuni: costo-sternală și lombară (crurală). În timpul inspirului, porțiunea costo-sternală are o mișcare în jos și înainte, coborând viscerele abdominale și determinând creșterea capacității părții inferioare a toracelui. Rezistența opusă de mușchii abdominali la întinderea peretelui limitează mișcarea viscerelor abdominale în jos, iar contracția în continuare a diafragmului va avea ca urmare ridicarea coastelor inferioare și împingerea înainte a sternului. Porțiunea lombară acționează numai pentru mărirea diametrului vertical al toracelui.

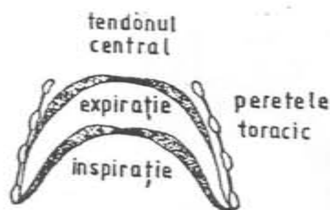


Fig. 8.8. Poziția diafragmului în cursul mișcărilor respiratorii.

În cursul unei respirații normale, nivelul diafragmului variază cu 1,2–1,5 cm, dar cursa sa poate să depășească 10 cm în respirațiile ample.

Considerând că toate zonele diafragmului coboară în mod egal în timpul unui inspir, s-a evaluat că la o deplasare de 1 cm a diafragmului, capacitatea toracică crește cu aproape 270 cm^3, antrenând spre plămân un volum egal de aer.

Forma hemisferică a diafragmului a permis calcularea prin legea Laplace a tensiunii dezvoltate de mușchi: 0,5 kg/cm. Știind care este forța maximă exercitată de mușchii striați (10 kg/cm), rezultă că o coborâre de 0,5 mm a mușchiului este suficientă pentru a echilibra presiunea transdiafragmatică.

Poziția diafragmului sub forma unui plan care separă cavități cu regimuri presionale ușor influențabile, structura sa funcțională și relațiile de vecinătate sunt factori care pot ușor modifica poziția medie a mușchiului și amplitudinea excursiilor, cu consecințe importante asupra eficienței ventilației.

Dispoziția în boltă a diafragmului este favorizată de clinostatism, de presiunea viscerelor abdominale creată prin contracția mușchilor abdominali și de tracțiunea exercitată de presiunea intratoracică, care este mai mică decât cea atmosferică. Atunci când este paralizat, se deplasează mult în sus, deoarece urmează pasiv depresiunea presională intratoracică (mișcare paradoxală).

Poziția ortostatică, în special dacă musculatura abdominală este relaxată, tracționează în jos diafragmul, dar împiedică sau îngreuiază ascensiunea. Această situație devine patologic accentuată la persoanele cu musculatura abdominală slabă și/sau cu ptoză viscerală.

Ventilația forțată presupune o serie de modificări. Pe de o parte, în inspirul profund coloana vertebrală nu mai constituie punct fix. Aceasta va efectua o mișcare de extensie accentuând orizontalizarea coastelor și, prin creșterea suplimentară a volumului toracic, va permite antrenarea unei cantități suplimentare de aer. Pe de altă parte, sunt cointeresați și alți mușchi, în afară de intercostalii externi și diafragm. Mușchii inspiratori accesori sunt considerați: mușchii pectorali, marele dințat, sternocleidomastoidianul, trapezul, scalenul, micul dințat posterior, micul dințat superior.

Încetarea stimulării mușchilor respiratori este urmată de revenirea, la dimensiunile anterioare inspirației, a tuturor elementelor elastice ale sistemului toraco-pulmonar. Ca urmare, presiunea din interiorul sistemului capătă o valoare superioară celei atmosferice, conducând aerul din interior spre exterior. Expirația de repaus apare astfel ca o mișcare pasivă.

Expulzarea forțată a aerului din plămâni presupune, pe de o parte, participarea suplimentară a unor structuri (contracția mușchilor: abdominali, pătratul lombar, intercostali interni, micul dințat posterior, micul dințat inferior, triunghiularul sternului) iar, pe de altă parte, modificarea comportamentului unor structuri implicate anterior (coloana vertebrală execută o mișcare de flexie, proporțională cu profunzimea expirației). Ultimele două perechi de coaste servesc ca punct de inserție pentru mușchii abdominali și, astfel, se va micșora diametrul antero-posterior.

Ascensiunea suplimentară a diafragmului se datorește, pe de o parte, „aspirației" create prin presiunea subatmosferică din torace, iar, pe de altă parte, faptului că viscerele abdominale sunt împinse în sus prin contracția mușchilor abdominali (fig. 8.8).

8.3.2. MIȘCĂRILE PLĂMÂNILOR

Modificarea dimensiunilor cutiei toracice este urmată de modificări în același sens ale țesutului pulmonar. Acest fenomen, esențial pentru desfășurarea normală a ventilației, se datorește prezenței între foițele seroasei pleurale a unei cantități minime și permanent reîmprospătate de lichid pleural.

Împărțirea plămânului în lobi face ca tracțiunea exercitată asupra parenchimului să fie relativ uniformă. Diferențele care apar între diferite zone se datoresc fie plămânului, fie cuștii toracice.

Porțiunea superioară a toracelui își crește mai mult capacitatea comparativ cu partea inferioară. Faptul că poziția coloanei vertebrale rămâne relativ fixă are ca urmare expansionarea părții anterioare. Expansiunea inegală face posibilă distingerea următoarelor zone:

– o zonă neexpansibilă, situată în jurul hilului;

– o zonă de distensibilitate maximă, cu o grosime de aproximativ 3 cm, situată imediat subpleural;

– o zonă intermediară, în care distensibilitatea este mai mare în sectorul dinspre periferie față de cel orientat central.

Așa cum s-a arătat, cutia toracică nu se destinde uniform, iar efectele creșterii sale de volum se exercită în principal asupra țesutului pulmonar care vine în contact cu părțile mobile. Se poate spune că aceste zone sunt direct expansionate.

Porțiunile din plămân care vin în contact cu porțiuni mai puțin mobile sau statice ale toracelui vor suferi o expansiune indirectă, în sensul că vor fi destinse numai prin deplasarea altor zone pulmonare. Aceste zone sunt: fața posterioară a vârfului pulmonar, fețele posterioare ale plămânilor și suprafețelor pulmonare mediastinale.

Expansiunea țesutului pulmonar este ajutată de alungirea arborelui bronșic și de faptul că în timpul inspirului hilul face o mișcare cu direcție anterioară, inferioară și externă. Pe de altă parte, rețeaua elastică din vase și sistemele de canale ale arborelui bronșic constituie un sistem elastic continuu, care face ca fiecare element să fie legat de structurile vecine, în așa fel încât tensiunile dezvoltate într-un anumit punct să fie transmise tuturor părților componente ale sistemului.

Elasticitatea țesutului pulmonar depinde atât de forța vâsco-elastică pulmonară, cât și de prezența surfactantului pulmonar ca factor de reducere a tensiunii superficiale a peliculei lichidiene alveolare și de evitare a tendinței de colabare a plămânului. La acestea se adaugă extensibilitatea sau complianța toraco-pulmonară, ca variație de volum determinată de variațiile presiunii intraalveolare. În condiții normale, creșterea cu 1 cm^3 a presiunii alveolare determină o creștere a volumului pulmonar cu 0,22 litri. Aceeași creșterea a presiunii alveolare realizează o variație de volum toracic doar de 0,13 litri, datorită rezistenței mai mari a cuștii toracice.

Rolul determinant în realizarea variațiilor de volum pulmonare produse de expansiunea și retracția cuștii toracice revine însă variațiilor de presiune negativă, subatmosferică, de la nivelul spațiului virtual pleural.

8.3.3. PLEURA

Seroasa pleurală este formată din două foițe: una care căptușește intim peretele toracic (pleura parietală) și alta aderentă de plămân (pleura viscerală). Între cele două membrane există un strat fin de lichid, redus cantitativ, cu grosime de până la 20 µm, prin intermediul căruia acestea aderă, dar efectuează și o mișcare de alunecare una pe alta.

Dinamica acestui fluid, care este în mod normal un transsudat, face ca la persoanele sănătoase cavitatea pleurală să fie virtuală; numai dezechilibrele privind formarea sau reabsorbția lichidului și a gazului pleural pot să evidențieze o cavitate reală.

Cele două membrane pleurale împreună cu lichidul pleural formează un tot funcțional care domină mecanica respiratorie prin cuplarea pe care o realizează între sistemul pulmonar și peretele toracic. Suprafața pleurală totală este de 1 m^2.

Deși lichidul pleural se găsește în cantitate redusă (3–15 ml), s-a constatat că în 24 de ore se formează aproximativ 600–700 ml de lichid, care este aproape în întregime resorbit prin sistemul venos din straturile pleurei (80–90%) și prin limfatice (10–20%).

Mișcarea lichidului este determinată de gradientele de presiune hidrostatică și coloidosmotică (echilibrul Starling) care se stabilesc între cele trei teritorii: capilarele pleurei viscerale, spațiul pleural și capilarele pleurei parietale (fig. 8.9).

Între sectorul vascular al pleurei parietale (tributar circulației sistemice) și spațiul pleural se creează o diferență de presiune (9 cmH_2O), care imprimă lichidului direcția spre spațiul pleural, deci favorizează formarea sa. Cantitatea de lichid astfel formată, în unitatea de timp, este dependentă de permeabilitatea capilarelor și de suprafața pleurei parietale. Coeficientul de filtrare este cu 5–10% mai mare față de cel al capilarelor din alte sectoare (mușchi). Modificarea permeabilității și a presiunilor poate influența cantitatea de lichid din spațiul pleural. Odată format, lichidul pleural se absoarbe aproape în întregime datorită gradientelor presionale care se stabilesc între spațiul pleural și capilarele pleurei viscerale.

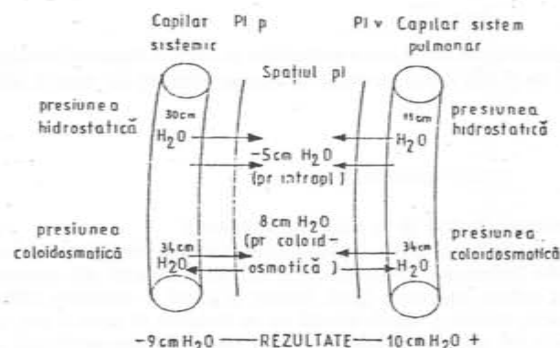


Fig. 8.9. Formarea şi reabsorbţia lichidului pleural.

Foiţa viscerală a seroasei pleurale este vascularizată de ramuri aparţinând circulaţiei pulmonare. Regimul presional al acestui sector capilar orientează lichidul din spaţiul pleural înspre aceste capilare, favorizând deci absorbţia.

Deşi echilibrul între filtrare şi reabsorbţie este deplasat net în favoarea reabsorbţiei (vascularizaţia pleurei viscerale este mai bogată), nu se produce totuşi o „secare" a cavităţii pleurale. O interpretare a acestui fenomen poate fi făcută prin apariţia punctelor de contact între cele două foiţe. La nivelul acestor puncte are loc o întindere a foiţei viscerale care accentuează presiunea negativă din spaţiul pleural, opunându-se absorbţiei complete a lichidului.

Drenajul fracţiunii lichidiene din spaţiul pleural se face şi pe cale limfatică, exclusiv la nivelul pleurei parietale.

În cavitatea pleurală nu se găseşte aer, iar dacă acesta apare (accidental sau introdus terapeutic) este imediat absorbit în sângele venos. Presiunea parţială a gazelor din sângele venos (PO_2 = 40 mmHg; PCO_2 = 46 mmHg; PN = 573 mmHg; PH_2O = 47 mmHg) este de 706 mmHg, deci mai redusă faţă de presiunea aerului introdus sau pătruns la presiunea atmosferică. Se creează astfel un gradient presional de 54 mmHg (corespunzător la 71 cmH_2O).

Dinamica lichidului şi gazelor în spaţiul pleural asigură funcţia pleurei de a menţine plămânul ataşat la cutia toracică, asigurând astfel desfăşurarea la parametrii optimi ai ventilaţiei pulmonare.

Se descriu două presiuni pleurale: presiunea pleurală fluidă şi presiunea pleurală de suprafaţă. Presiunea pleurală fluidă se datoreşte lichidului din cavitate şi valoarea sa provine din însumarea presiunilor de retracţie elastică a plămânului şi a pleurei, având valori mai negative decât presiunea de retracţie a plămânului. Presiunea pleurală de suprafaţă este singura implicată în mecanica ventilatorie.

Determinarea presiunii pleurale. Presiunea pleurală lichidă se determină prin introducerea în cavitatea pleurală a unui ac adaptat la un manometru, iar presiunea pleurală de suprafaţă se măsoară la animalele de experienţă printr-o separare bruscă a celor două foiţe.

Datorită retracţiei elastice a plămânului, în cavitatea pleurală se înregistrează o presiune de aproximativ –5 cmH_2O la sfârşitul inspirului. Valoarea presiunii intrapleurale nu este uniformă în diferite momente ale procesului de ventilaţie şi în diferite puncte de pe suprafaţa plămânului. Modificările de poziţie influenţează, de asemenea, valoarea presiunii pleurale, sugerând dependenţa sa de forţa de gravitate. Cunoaşterea variaţiilor presiunii intrapleurale este importantă în măsura în care exercită o influenţă directă asupra volumului alveolar şi implicit asupra distribuţiei ventilaţiei.

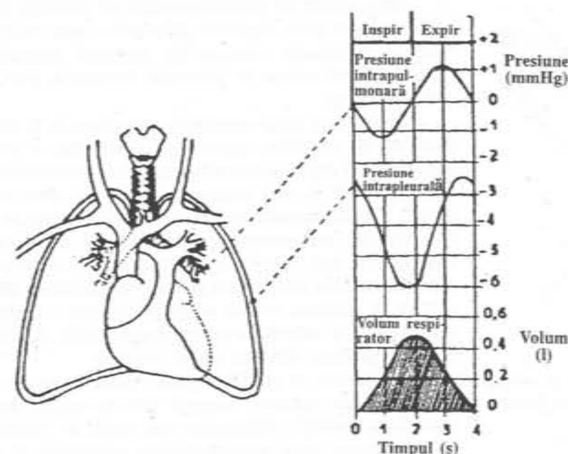


Fig. 8.10. Gradientele de presiune intrapulmonară şi intrapleurală din inspir şi expir.

Astfel, în timpul unei respiraţii liniştite, distribuţia ventilaţiei este influenţată de trei factori: *a)* rezistenţa căilor aeriene, mai puţin importantă în respiraţia de repaus; *b)* proprietăţile elastice ale plămânului; *c)* gradientele de presiune pleurală şi pulmonară (fig. 8.10).

Când sistemul toraco-pulmonar se află în poziţie expiratorie maximă (conţine volumul rezidual), presiunea pleurală este la vârf de –2 cmH_2O şi la bază de –5 cmH_2O. În regiunile declive, presiunile transmurale bronşice sunt n···tive, căile aeriene de calibru mic sunt închise şi aerul este blocat, reţinut în spatele bronhiolelor terminale, care sunt colabate. Volumele pulmonare în aceste regiuni bazale sunt la valorile lor minime. În schimb, regiunile apicale se găsesc la nivelul volumului rezidual, deci aproximativ 40% din capacitatea lor totală.

În cursul inspiraţiei normale, presiunea transpulmonară creşte cu 6 sau 7 cmH_2O, căile aeriene bazale rămân închise, deci unităţile pulmonare bazale nu-şi schimbă volumul. Dimpotrivă, regiunile apicale primesc aproape în întregime volumul ventilat.

La sfârşitul unui expir de repaus, când în plămân se găsesc volumul de aer rezidual şi volumul expirator de rezervă, presiunea pleurală este de –8 cmH_2O la nivel apical şi –1 cmH_2O la nivel bazal. În aceste condiţii, pe ansamblul plămânului, căile aeriene sunt deschise, dar, totuşi, volumele pulmonare apicale sunt mai mari comparativ cu cele bazale.

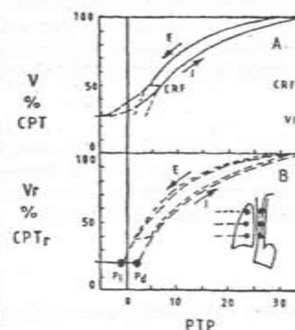


Fig. 8.11. A: Relaţia presiune/volum globală în plămânul uman. *B:* Relaţia presiune/volum regională. CRF, capacitate reziduală funcţională. PTP, presiune transpulmonară. CPT, capacitate pulmonară totală. r, regional. V, volum. VR, volum rezidual. E, expir. I, inspir. Pi, presiune de închidere. Pd, presiune de deschidere.

În timpul inspiraţiei însă, o variaţie de 6 sau 7 cmH_2O antrenează o creştere a volumelor pulmonare şi a ventilaţiei mai mare în regiunile bazale (care sunt pe panta ascendentă a curbei volum-presiune) (fig. 8.11) decât în regiunile apicale (care se plasează pe porţiunea orizontală a acestei curbe).

La sfârşitul unui inspir maxim, presiunile pleurale se situează în jurul valorilor de –33 cmH_2O la baza plămânului şi de –40 cm H_2O la vârf.

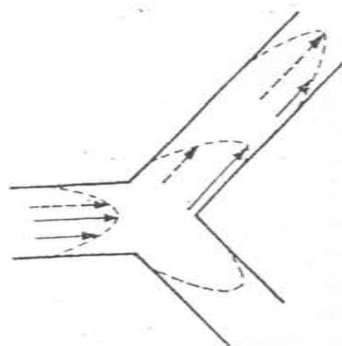


Fig. 8.12. Regim de curgere „în condiţii de intrare" (după Teodorescu Exarcu, 1979).

Deşi există un gradient vertical de presiune pleurală, în acest moment toate regiunile plămânului sunt relativ uniform destinse. Nivelurile crescute ale presiunii transpulmonare a alveolelor sunt situate pe porţiunea terminală, plată, a curbei presiune-volum.

La naştere, aerul atmosferic care pătrunde în căile aeriene exercită pe suprafaţa internă a plămânului o presiune de aproximativ 1 kg/cm^2, care are ca urmare expansionarea ţesutului alveolar, până în acel moment colabat. În afara acestei distensii, plămânii suportă un mecanism suplimentar de întindere: unul imediat, prin redresarea poziţiei fătului, şi altul tardiv, prin dezvoltarea mai rapidă a cutiei toracice comparativ cu a plămânului. Prin intermediul pleurei, parenchimul exercită deci o forţă de tracţiune asupra suprafeţei interne a cutiei toracice, menţinând-o la anumiţi parametri dimensionali. Anularea acestei tracţiuni produce dilatarea cutiei toracice.

Momentul de echilibru pentru sistemul toraco-pulmonar, în condiţii de raporturi normale plămân-torace, apare atunci când forţa elastică a plămânului este egală, în valoare absolută, cu elasticitatea cutiei toracice (poziţia expiratorie de repaus). În afară de aerul rezidual, în plămâni se găseşte şi volumul expirator de rezervă, formând capacitatea reziduală funcţională (CRF).

8.3.4. ECUAŢIA MIŞCĂRII SISTEMULUI TORACO-PULMONAR

Pentru realizarea măririi de volum a cutiei toracice, contracţia muşchilor respiratori dezvoltă o forţă (P_{mus}), care trebuie să anuleze şi să depăşească o serie de forţe care iau naştere în cadrul sistemului toraco-pulmonar şi care se opun acestei creşteri de volum. Aceşti factori opozanţi sunt:

a) presiunea elastică (P_{el}), echivalentă cu energia care se acumulează în sistem şi care este redată integral după încetarea acţiunii forţei care a generat-o. Dispoziţia tridimensională a elementelor elastice în cadrul sistemului toraco-pulmonar explică mărirea de volum (V) a sistemului sub acţiunea forţei deformante (P_{mus}) într-o relaţie de proporţionalitate directă:

$$P_{el} = F_{(v)}$$

b) presiunea vâscoasă ($P_{vâs}$) este forţa opozantă creată prin frecare atât în conductele aeriene (componenta gazoasă a $P_{vâs}$), cât şi în structurile neelastice ale plămânului (componenta tisulară a $P_{vâs}$). Valoarea ambelor componente este direct dependentă de viteza de mişcare a sistemului şi, deci, implicit de viteza de circulaţie a aerului în sistem (V′):

$$P_{vâs} = F(_{v}')$$

c) presiunea inerţială (P_{in}), care depinde de acceleraţia debitului (V″):

$$P_{in} = F(_{v}'')$$

Această componentă opozantă este neglijabilă când fluxul de aer este lent, deci nu realizează curgeri în regim turbulent.

Dimensiunile relativ reduse ale conductelor şi numărul mare de bifurcaţii prezente la nivelul arborelui bronşic nu permit instaurarea în acest sistem a unui regim de curgere complet laminar sau turbulent. Fluxul de aer capătă caracteristicile unei deplasări în „condiţii de intrare", adică la nivelul fiecărei bifurcaţii, straturile modificându-şi viteza şi poziţia unele faţă de altele (fig. 8.12).

Aprecierea caracterului curgerii aerului se face prin utilizarea numărului Reynolds (Re):

$$Re = \frac{\rho v d}{\eta}$$

în care: ρ = densitatea; v = viteza liniară de curgere a moleculelor de aer; d = diametrul tubului; η = vâscozitatea. Astfel, valori mai mici de 2 000 indică un regim de curgere laminar, iar peste 2 000 apariţia turbulenţelor.

8.3.4.1. Rezistenţa pulmonară

Intensitatea proceselor ventilatorii depinde şi de rezistenţa pulmonară.

Rezistenţa pulmonară totală cuprinde rezistenţele cutiei toracice şi rezistenţele pulmonare, acestea din urmă cuprinzând rezistenţa ţesutului pulmonar şi rezistenţa căilor aeriene. La rândul său, rezistenţa căilor aeriene cuprinde rezistenţa căilor aeriene superioare (gură, faringe şi glotă) şi rezistenţa căilor aeriene inferioare, cuprinzând, pe de o parte, traheea şi marile bronhii cu un diametru de peste 2 mm (rezistenţa centrală) şi, pe de altă parte, micile căi aeriene, cu diametrul sub 2 mm (rezistenţa periferică).

Rezistenţa opusă de căile aeriene la fluxul de aer (rezistenţa la flux) are valori între 0,3–3 cm H_2O/s.

Rezistenţa tisulară se poate calcula prin scăderea din rezistenţa pulmonară totală a rezistenţei opuse de căile aeriene la fluxul de aer. Are valori de aproximativ 20–30% din valoarea rezistenţei pulmonare.

Rezistenţele la nivelul cutiei toracice sunt în mod obişnuit egale sau puţin mai mari faţă de cele ale căilor aeriene. Rezistenţele tisulare pulmonare şi cele ale căilor aeriene periferice au valori neglijabile, iar cele ale căilor aeriene superioare aproape egale cu ale căilor aeriene inferioare.

Acestor rezistenţe situate în serie, care se însumează, li se adaugă, în cursul respiraţiei nazale, rezistenţa foselor nazale, care este de 2–3 ori mai mare decât restul rezistenţelor însumate (fig. 8.13).

Valorile rezistenţei pulmonare totale sunt în jur de 5–6 cmH_2O/s.

Căile aeriene au o rezistenţă dependentă de vâscozitatea şi densitatea gazului şi invers proporţională cu diametrul căilor respiratorii. Rezultă că factorii care modifică diametrul căilor aeriene vor produce modificări semnificative ale rezistenţei.

Rezistenţa căilor aeriene creşte liniar cu vâscozitatea şi densitatea gazului inspirat, atât în condiţiile respiraţiei efectuate la presiune atmosferică, cât şi în condiţii de hiperbarism, până la 3–4 atmosfere. Creşterea travaliului respirator în condiţii de hiperbarism este unul din factorii limitanţi ai efortului fizic în timpul imersiei; în aceste condiţii este necesară înlocuirea azotului cu un gaz mai puţin dens, ca, de exemplu, heliu.

Rezistenţele variază în raport cu volumul după o relaţie hiperbolică. Mai frecvent se utilizează relaţia conductanţă-volum, în care variaţia este de tip liniar.

Măsurători făcute prin cateterism arată că nu există diferenţe ale rezistenţei la nivelul bronhiilor de calibru mare şi al celor de calibru foarte mic. În schimb, la nivelul bronhiilor de calibru mediu, rezistenţa este de până la 10 ori mai mare atunci când volumul pulmonar creşte de la 1/3 la 2/3 din capacitatea vitală. Această creştere se datoreşte tonusului bronhomotor vagal, deoarece, după vagotomie, conductanţa este independentă de volum.

Tonusul bronhomotor. Relaţia dintre rezistenţa căilor aeriene şi tonusul muşchilor bronşici este complexă, cunoaşterea sa fiind îngreuiată de faptul că datele experimentale obţinute la animale sau pe plămânul izolat sunt dificil de transpus la plămânul uman *in situ*. Un anumit mediator poate avea efecte contrarii în diferite zone ale căilor respiratorii sau chiar în acelaşi teritoriu, după cum respiraţia este calmă sau forţată. Acţiunea unor mediatori depinde nu numai de doză, ci şi de repartiţia şi densitatea receptorilor (a se vedea reglarea bronhomotricităţii).

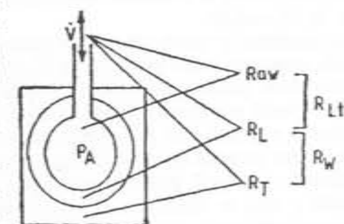


Fig. 8.13. Rezistenţa toraco-pulmonară totală (R_T) şi componentele sale. R_{aw}, rezistenţa căilor aeriene. R_L, rezistenţa pulmonară. R_{Lt}, rezistenţa tisulară pulmonară. R_w, rezistenţa de la peretele toracic, (după Meyer, 1980).

8.3.5. TRAVALIUL VENTILATOR

Mușchii antrenați în ventilație efectuează împotriva rezistențelor opuse de sistemul toraco-pulmonar un lucru mecanic (W) definit prin relația:

$$W = P \times V$$

Calcularea sa se face prin planimetria curbei volum-presiune și poate fi apreciat pe baza consumului de O_2 al mușchilor ventilatori. În situații normale, lucrul mecanic se efectuează numai în timpul inspirului. Valorile normale variază între 1,5–4 g·cm/ml.

Valori crescute ale recului elastic pulmonar sau/și ale rezistenței la flux antrenează creșteri ale valorilor lucrului mecanic.

Cunoașterea jocului de forțe care acționează în momentul fazelor respiratorii informează asupra calităților sistemului toraco-pulmonar și permite să se evalueze cheltuielile energetice necesare producerii acestui act fiziologic.

8.3.6. CURBA VOLUM—PRESIUNE PULMONARĂ

Sistemul toraco-pulmonar se comportă ca un sistem elastic cu unele particularități.

Un corp perfect elastic își modifică lungimea cu o anumită valoare, proporțională cu forța care îl deformează, după o relație de liniaritate, până este atinsă limita elastică a corpului. Expresia acestei relații este coeficientul de elasticitate:

$$e = \frac{f}{l}$$

în care: e = coeficientul de elasticitate; f = forța deformantă; l = lungimea corpului.

Îndepărtarea forței deformante este urmată de perfecta revenire a corpului elastic la dimensiunile inițiale. În condițiile sistemului toraco-pulmonar, forța deformantă este reprezentată de contracția mușchilor respiratori. Intricarea fibrelor elastice cu cele de colagen conferă un comportament specific acestui sistem elastic. Astfel, limita elastică a sistemului nu este atinsă, deoarece fibrele de colagen au un modul de elasticitate mare, care împiedică distensibilitatea plămânului peste anumite limite, funcționând deci ca un mecanism limitant; între presiunea aplicată și alungire nu există o relație de liniaritate decât în domeniul de desfășurare al respirației liniștite.

Relația stabilită între variația de volum a sistemului toraco-pulmonar și variația de presiune care o inițiază a fost exprimată sub forma unui raport, denumit inițial *elastanță pulmonară*:

$$E = \frac{\Delta P}{\Delta V}$$

în care E = elastanța pulmonară; ΔP = variația de presiune care induce o anumită variație de volum (ΔV).

Relația inversă a elastanței, denumită complianță pulmonară, permite evaluarea calităților elastice ale sistemului:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

în care: C = complianța pulmonară; ΔV = variația de volum; ΔP = variația de presiune.

Complianța pulmonară poate fi astfel definită ca o variație de volum necesară pentru a induce o variație de presiune transpulmonară de 1 cmH_2O (valori normale = 0,200 l/cmH_2O).

Înregistrările grafice efectuate au arătat că cele două curbe, în inspir și în expir, nu sunt superpozabile: presiunea din timpul inspirului este mult mai mare decât în expir, dar volumul sistemului este același. Forma generală a curbei inspiratorii și a celei expiratorii este sigmoidă și are caracter exponențial la valori inferioare capacității reziduale funcționale (CRF) (vezi fig. 8.10).

Semnificația punctelor de pe curbă este diferită, în funcție de poziția față de CRF. La valori mai mari decât CRF curba este de tip exponențial, reflectând proprietățile elastice ale plămânului. La valori mai mici

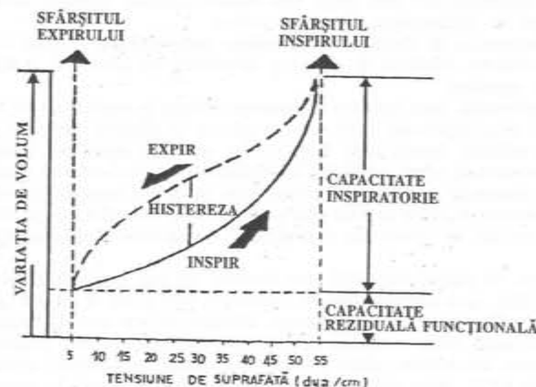


Fig. 8.14. Histereza pulmonară.

decât CRF curba capătă un aspect sigmoid, care însă se pare că este un artefact de determinare (compresiunea balonului esofagian evidențiază presiunea transpulmonară). În practică, explorarea funcțională nu utilizează acest aspect al curbei volum/presiune.

8.3.6.1. Histereza pulmonară

Incapacitatea sistemului elastic toraco-pulmonar de a urma căi identice la aplicarea unei forțe și la revenire după încetarea acțiunii forței deformante se numește histereză (fig. 8.14). Aspectul fenomenului de histereză este dependent de volumul de aer vehiculat și de starea de inflație a plămânului anterioară măsurătorilor.

Histereza este mică în momentul inițial al inspirului (aproape de CRF) și crește odată cu volumul aerului inspirat.

Dacă inspirația pornește de la momentul când sistemul toraco-pulmonar se află în poziție expiratorie maximă (conține numai aer rezidual) valorile histerezei sunt mari. Valorile histerezei sunt mai reduse dacă plămânul este ventilat deja cu un volum de aer.

Valorile mari ale histerezei se însoțesc de o reducere a valorilor complianței pulmonare. Este suficientă o singură inspirație până la CPT pentru ca histereza să scadă și complianța să crească cu 20%, iar după mai multe inspirații, cu aproximativ 50%. La baza fenomenului de histereză pulmonară stau vâsco-elasticitatea țesutului pulmonar, prezența surfactantului, starea bronhiolelor și a unității respiratorii.

Vâsco-elasticitatea țesutului pulmonar. S-a constatat că deformarea corpurilor sub acțiunea unei forțe de întindere nu are loc instantaneu cu acțiunea forței deformante. Ea se traduce printr-o alunecare a țesuturilor și rearanjare moleculară, care generează frecare în interiorul stucturilor (vâscozitate). Modificările produse antrenează energie mecanică, producere de căldură, dar și o întârziere între întindere și efectul de deformare. Când întinderea încetează, deformarea nu dispare imediat și structurile nu revin instantaneu la proprietățile lor inițiale.

În cazul în care structurile sunt supuse unor variații ciclice rapide de tensiune, apare un decalaj între întindere și revenire, iar bucla înregistrează fenomenul de histereză.

În acest fel, vâsco-elasticitatea țesutului pulmonar, care după întindere nu revine instantaneu la poziția de echilibru ci păstrează câteva momente o „deformare reziduală", face să se înregistreze o buclă V/P cu atât mai largă, cu cât variațiile ciclice de presiune sunt mai rapide.

Prezența surfactantului. Prezența filmului tensioactiv alveolar determină un răspuns întârziat la variațiile ciclice ale suprafeței alveolare. Măsurarea T_s (tensiune superficială) a surfactantului pulmonar

arată că valoarea sa crește treptat funcție de viteza de întindere. Atunci când variațiile ciclice ale suprafeței alveolare sunt mai rapide, bucla histerezei este mai largă, fapt datorat probabil timpului necesar pentru aranjarea moleculelor de surfactant din profunzimea filmului lichidian.

Rolul binecunoscut al surfactantului în scăderea T_s a filmului endo-alveolar implică o creștere a complianței în același timp cu scăderea tendinței la colaps a alveolelor. În acest fel, la histereza de elasticitate se adaugă histereza de suprafață.

Bronhiolele și unitățile respiratorii. Sunt deschise în proporție diferită în inspir și expir, la o aceeași presiune. Ca urmare, la volumele mici inferioare CRF, care se găsesc la sfârșitul expirației, presiunea transpulmonară are valori foarte scăzute, uneori chiar negative, și un mare număr de bronhiole sunt colabate. În timpul inspirației care urmează, aceste bronhiole se deschid numai dacă valorile tensiunii transpulmonare sunt crescute, ceea ce înseamnă că la începutul inspirației presiunea transpulmonară se aplică numai la fracțiunile volumului pulmonar al căilor aeriene care sunt deschise. Complianța este deci scăzută, deoarece, pentru o presiune dată, variația de volum este proporțională cu volumul la care această presiune este aplicată.

Pe măsură ce presiunea crește, în timpul inspirației sunt deschise tot mai multe căi aeriene, ceea ce înseamnă noi teritorii pentru ventilație. La o anumită valoare a presiunii, care poate fi numită „presiune de deschidere completă a căilor aeriene", relația P/V este aproape identică cu cea care se înregistrează în timpul expirului, dar înregistrarea arată totuși o ușoară deviere spre dreapta, deviere proporțională cu presiunea care a fost necesară pentru deschiderea căilor aeriene. Din contră, la începutul expirației (deci când sistemul pulmonar se află în CPT), toate căile aeriene sunt (teoretic) deschise. În aceste condiții, variațiile presiunii transpulmonare sunt aplicate la toate unitățile pulmonare, deci, pentru o presiune dată, volumul este mai mare decât în timpul inspirației, când o parte din unitățile pulmonare sunt închise.

Faptul că redeschiderea căilor aeriene necesită o valoare mai mare decât cea înregistrată când aceste căi se închid se explică prin aceea că la începutul inspirației diametrul căilor aeriene și cel al alveolelor se găsește la valoarea sa minimă și că forțele de suprafață, care au o valoare invers proporțională cu raza, prezintă o valoare maximă.

Fenomenele de suprafață intervin în explicarea buclei volum-presiune atât prin fenomenul de histereză, cât și prin fenomenul de „recrutare" progresivă a teritoriilor alveolare în timpul inspirației.

S-a constatat că presiunea la care bronhiile suferă procesul de colabare depinde de mai mulți factori, și anume: hronhomotricitate, calitățile pereților căilor aeriene, tracțiunile parenchimatoase care se exercită asupra pereților alveolari, calitățile stratului de surfactant prezent în bronhiole și alveole și presiunea transmurală a bronhiolelor și alveolelor. Alveolele pulmonare suferă presiuni pe ambele fețe pentru că interiorul unei alveole constituie exteriorul celei vecine, astfel încât, în mecanica respiratorie, peretele alveolar poate fi considerat ca unitate anatomică, nu ca element separat, ci component al unei rețele.

Forțele care se aplică la nivelul peretelui alveolar sunt următoarele:

- presiunea gazoasă alveolară din interiorul (Pi) și din exteriorul (Pe) alveolei;
- forțele exercitate asupra alveolelor de către peretele celorlalte alveole. Aceste forțe, reprezentate ca presiuni, pot fi notate în funcție de suprafața alveolară, P_{si} și P_{se}, unde P_{si} reprezintă forțele (presiunile) aplicate din interior, iar P_{se} presiunile aplicate la suprafața alveolară din exterior;
- tensiunile elastice dintre fețele peretelui alveolar, care dezvoltă o presiune de retracție alveolară.

În condiții statice, aceste forțe sunt în echilibru și, deci, rezultanta lor este nulă:

$$(P_s - P_e) + (P_{se} - P_{si}) - P_o = 0$$

Pentru alveolele situate subpleural, ecuația se modifică, datorită razei alveolare mari.

Pentru alveolele situate în grosimea parenchimului pulmonar, forțele de întindere tisulară (P_{se}) echilibrează forțele intraparietale de retracție și elastice. Rezultă că în timp ce alveolele subpleurale (P_e) sunt supuse presiunii transpulmonare, alveolele intrapulmonare sunt supuse tracțiunilor tisulare.

8.3.6.2. Surfactantul pulmonar

Epiteliul alveolar este acoperit de o peliculă subțire de lipoproteine tensioactive, care au roluri deosebit de importante în funcționalitatea plămânului. Principalul constituent al acesteia este surfactantul pulmonar.

El conferă plămânului o parte din proprietățile sale elastice, ca urmare a scăderii tensiunii superficiale:

- asigură stabilitatea formei alveolelor și distensia plămânului;

- împiedică filtrarea lichidelor din interstițiu și capilare spre alveolele pulmonare de către stratul hidrofob de suprafață;
- favorizează emulsionarea particulelor inhalate, ușurând procesul de fagocitare a macrofagelor.

Grosimea stratului endoalveolar al peliculei lipoproteice este de 10–100 nm, reprezentând aproximativ 3% din grosimea barierei alveolo-capilare. Ea este mai bine reprezentată în spațiile depresionare intercapilare, precum și în neregularitățile și pliurile alveolare.

Pelicula din interiorul alveolelor cuprinde:

- o componentă glicoproteică, unde predomină sialomucinele, legată intim de partea externă a membranei celulei epiteliale alveolare ce funcționează ca receptor și traductor de mesaje moleculare;
- o componentă apoasă (bazală sau hipofază), în compoziția căreia sunt incluse: fosfolipide, proteine și mucopolizaharide;
- o peliculă tensioactivă, osmofilă, foarte subțire, care constituie interfața țesut/aer alveolar, bogată în surfactant pulmonar.

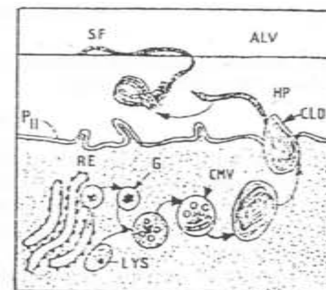


Fig. 8.15. Secreția de surfactant pulmonar (SF) (imagine de microscopie electronică). ALV, alveolă. HP, hipofaza apoasă. CLO, corp lamelar osmofil, P_{II}, pneumocit de tip II. RE, reticul endoplasmatic. G, aparat Golgi. CMV, corp multivezicular. LYS, lizozomi.

Lipoproteinele tensioactive ale surfactantului apar la microscopul electronic sub trei forme, între ele existând relații de continuitate (fig. 8.15):

a) corpi lamelari ca organite intracitoplasmatice ale pneumocitelor II;

b) structuri mielinice tubulare răspândite în hipofază, organizate în rețea. Aceste structuri nu sunt abundente în mod obișnuit, dar numărul lor crește în circumstanțe patologice (în particular în cursul intoxicațiilor cu O_2);

c) film lipoproteic endoalveolar.

Concentrația în fosfolipide a acestuia este dată în tabelul următor (tabelul 8.I).

TABELUL 8.I

Concentrația fosfolipidelor din surfactant

	Concentrație (%)
Glicerofosfatide	
Lecitina (fosfatidilcolina: PC)	65
– saturată: dipalmitoil PC	50
– nesaturată	15
Lizolecitina (monoenoic)	5
Fosfatidiletanolamina	10
– simplă	
– mono- sau dimetil	
Fosfatidilserina sau fosfatidilinozitolul	<5
Fosfatidilglicerolul	5
Sfingomielina	5–10
Trigliceride	<5
Colesterolul	5

Principala fracțiune lipidică a surfactantului o constituie lecitinele saturate, în special dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPFC). Aceasta conferă surfactantului rezistență la oxidări și reprezintă o adaptare a interiorului alveolei la O_2 adus prin inspirație.

Surfactantul pulmonar este insuficient în fibrozele primare și secundare, la fumători și în stresul oxidativ, ca urmare a dezechilibrelor create între radicalii liberi și enzimale antioxidante.

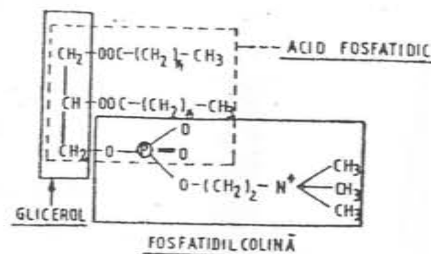


Fig. 8.16. Calea de sinteză a dipalmitoil-fosfatidilcolinei.

Secreția de surfactant are loc în special la nivelul pneumocitelor II, cu participarea reticulului endoplasmatic, aparatului Golgi, corpilor multiveziculari și corpilor lamelari.

Excreția merocrină a corpilor lamelari este stimulată de pilocarpină și blocată de atropină. Și celulele Clara secretă la nivelul bronhiolelor surfactantul care contribuie la stabilitatea bronhiilor. S-a demonstrat că DPFC poate fi sintetizată și de către macrofagele alveolare.

Dintre căile de sinteză la nivel pulmonar a surfactantului, cea mai importantă este cea pornită de la citidin-difosfatcolină (fig. 8.16). În prezența sa, tensiunea superficială alveolară scade de 7–14 ori.

Perioada de înjumătățire este de aproximativ 15 ore la animalele mici și în jur de 48 de ore la omul adult. Nu este bine cunoscut felul în care stratul este îndepărtat din alveole.

Inutil în cursul vieții fetale, surfactantul începe să se sintetizeze numai după naștere. Sinteza de surfactant este stimulată de către glucocorticosteroizi și tiroxină și este inhibată după tiroidectomie.

Sindromul de insuficiență respiratorie se poate datora uneori sintezei insuficiente sau absenței surfactantului pulmonar. Inactivarea surfactantului prin lichide de aspirație sau transsudare favorizează procesele de filtrare capilară spre alveole, accentuând obstrucția bronșică.

În boala membranelor hialine a nou-născutului este vorba de absența congenitală a surfactantului pulmonar, incompatibilă cu viața.

8.4. VENTILAȚIA PULMONARĂ

Ventilația pulmonară, ca proces dinamic ciclic de introducere și expulzie a aerului din căile respiratorii, depinde de profunzimea fiecărei respirații și de numărul acestora în unitatea de timp. Inspirația constă în deplasarea aerului atmosferic în plămâni și se realizează printr-un mecanism activ. În timpul inspirului, contracția mușchilor inspiratori crește diametrele: vertical, antero-posterior și transversal, ale cuștii toracice, determinând accentuarea presiunii negative (subatmosferice) pleurale, dublată de creșterea volumului toraco-pulmonar (fig. 8.17).

Presiunea intrapleurală scade de la 4–6 mmHg, în repaus, la –10, –15 mmHg, în timpul inspirului, putând atinge –50, –60 mmHg în inspirul profund.

Ca organ fibro-elastic dilatabil în cavitatea toracică închisă, plămânul urmează cu fidelitate mișcările cuștii toracice, prezentând variații de presiune și volum în același sens cu ale acesteia.

Datorită creșterii presiunii negative și volumului toraco-pulmonar, aerul atmosferic se deplasează în inspir spre teritoriul de schimb alveolo-capilar.

În expir, revenirea pasivă (relaxarea) a mușchilor inspiratori, întregită de contracția musculaturii expiratorii, reduce diametrele cuștii toracice, cu consecințe presionale și volumetrice inverse celor din timpul inspirului. Presiunea negativă intratoracică scade progresiv, ajungând să depășească valoarea presiunii atmosferice cu +6 +8 mmHg în condiții de repaus. În expirul forțat, presiunea intratoracică pozitivă poate crește până la +60 mmHg.

Presiunea coloanei de aer din plămâni, deși prezintă valori mai mici, variază în timpul ciclului respirator în același sens cu variațiile presiunii toracice și pleurale.

Viteza de deplasare a aerului în timpul inspirației este de 20–30 cm/s în porțiunea inițială a căilor respiratorii. Ea scade progresiv la nivelul căilor respiratorii inferioare, ajungând la valoarea de 0 în alveolă.

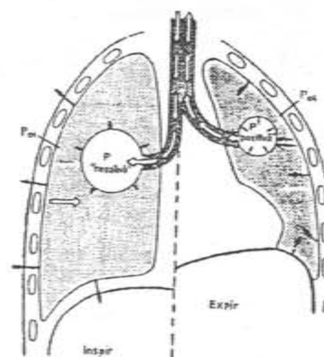


Fig. 8.17. Variațiile presionale și volumetrice din timpul inspirului și expirului.

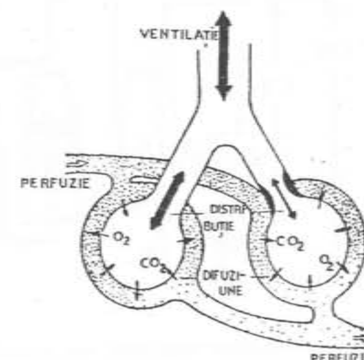


Fig. 8.18. Relațiile perfuzie-difuziune la nivel alveolo-capilar.

În expir, viteza de deplasare a aerului expirat este mult mai mare, atingând +60, +80 mmHg în expirul forțat.

Variațiile presiunii toraco-pulmonare din timpul ciclului respirator mobilizează convectiv volume de aer variabile între aerul atmosferic și aerul alveolar.

Din volumul de aer inspirat în condiții normale de repaus, doar 2/3 ajung până la nivelul teritoriului alveolar. Aproximativ 1/3 din fracția de aer inspirată nu participă la schimburile gazoase pulmonare, întrucât rămâne în spațiul mort anatomic al căilor respiratorii superioare. Aceasta înseamnă că la nivelul alveolelor vor ajunge numai 350 ml de aer proaspăt din cei 500 ml inspirați, la care se adaugă 150 ml de aer alveolar reinspirat, prezent în spațiul mort din timpul expirației precedente. Deși scade eficiența ventilației alveolare, spațiul mort împiedică variațiile mari ale concentrației și presiunii parțiale ale gazelor respiratorii, participă la încălzirea și umidifierea aerului inspirat și asigură un raport constant al aportului de O_2 și eliminării de CO_2.

La nivel alveolo-capilar, nu toate alveolele sunt egal ventilate sau perfuzate. Raportul normal, de 0,8, dintre ventilație și perfuzie se modifică în numeroase circumstanțe fiziologice și patologice. În poziție ortostatică, de exemplu, există alveole din zona apicală a plămânului puțin sau deloc perfuzate. Numărul alveolelor neperfuzate crește dacă se reduce debitul cardiac sau dacă scade presiunea în artera pulmonară. În sectorul neperfuzat al plămânului, aerul alveolar are compoziție identică sau apropiată de cea a aerului inspirat deoarece schimbul gazos alveolo-capilar nu are loc. Acesta este spațiul mort alveolar fiziologic sau patologic, reprezentat de volumul de aer din teritoriul alveolo-capilar neperfuzat. Modificarea indicelui ventilație/perfuzie poate fi ori discordantă, ca urmare a afectării numai a unuia din cei doi termeni ai raportului, sau adaptativă, cu variații în același sens (fig. 8.18).

8.4.1. METODE DE STUDIU AL VENTILAȚIEI PULMONARE

Una din cele mai simple modalități de apreciere a ventilației pulmonare este înregistrarea mișcărilor respiratorii cu ajutorul pneumografelor de diferite tipuri. Graficul obținut – *pneumograma* – este format dintr-o succesiune de unde ascendente și descendente, cu un raport de 1: 2 între durata pantei ascendente a inspirului și cea descendentă a expirului. Expirul, fiind un fenomen mecanic predominant pasiv, se produce mai lent, având durata mai mare.

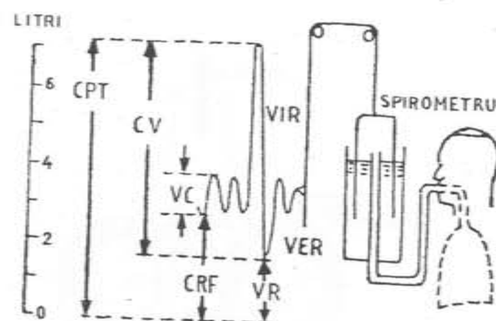


Fig. 8.19. Înregistrarea spirografică a volumelor pulmonare.

Frecvenţa mişcărilor respiratorii este în medie de 14–18 respiraţii pe minut, cu variaţii în funcţie de vârstă, sex, temperatură, efort etc. La nou-născut, frecvenţa respiraţiei este de 40–45/min; la femeie, 16–18/min şi la bărbat, 14–16/min.

Variaţii importante apar în efort, în funcţie de intensitatea şi durata acestuia. În efortul uşor, frecvenţa creşte doar la 20–24 de respiraţii/min. Creşterea frecvenţei respiratorii poartă numele de tahipnee sau polipnee, iar scăderea – bradipnee.

Pneumografia oferă informaţii utile şi în ceea ce priveşte stabilirea tipului respirator – superior, inferior sau abdominal. La femei, predomină tipul costal superior, iar la copii, tipul respirator abdominal. La bărbaţi, respiraţia este de tip costal inferior în majoritatea cazurilor.

Capacitatea ventilatorie şi volumele de aer ventilat se determină cu ajutorul spirometrelor, spirografelor şi pneumatografelor. În timp ce spirometrele şi spirografele umede sau uscate permit determinarea şi înregistrarea volumelor de aer ventilate într-un spaţiu închis, izolat de aerul din exterior, pneumatografele sunt sisteme deschise, care permit înregistrarea continuă a volumelor ventilate graţie unui traductor diferenţial (rezistor) plasat în apropierea piesei bucale.

Metoda spirografică este metoda folosită curent pentru determinarea capacităţii vitale şi a volumelor care o compun. Ea pune în evidenţă fracţiile de aer ventilate în funcţie de amplitudinea inspirului şi a expirului (fig. 8.19).

Metoda pneumatografică permite înregistrarea sau afişarea digitalică a debitelor instantanee şi integrate, raportate la valorile de referinţă şi exprimate în procente.

Metoda pletismografică realizează determinarea volumului gazos toracic cu ajutorul pletismografului corporal (*body test*).

Subiectul respiră aer din cabina etanşă printr-o piesă bucală prevăzută cu un dispozitiv care poate întrerupe comunicarea cu cabina. După echilibrarea presiunii din pletismograf cu aerul atmosferic, prin intermediul unei supape din pereţii cabinei ce suprimă comunicarea piesei bucale cu aerul din cabină, se cere subiectului să efectueze o inspiraţie urmată de expiraţie rapidă, pentru a realiza comprimarea şi decomprimarea aerului din plămâni. Variaţiile de volum ale cuştii toracice preluate de variaţiile de presiune din cabina pletismografului din timpul unui ciclu respirator permit calculul volumului de gaz existent în torace (VGT), care este egal cu acela al capacităţii reziduale funcţionale (CRF).

Metoda diluţiei gazelor inerte (heliu sau azot) apreciază volumele pulmonare în funcţie de concentraţia acestora în aerul expirat. Determinările pot fi făcute în sistem închis sau deschis, prin tehnica respiraţiei unice sau multiple.

Volumul pulmonar total poate fi apreciat şi radiologic, pe radiografii toraco-pulmonare efectuate în apnee, după o prealabilă inspiraţie maximă.

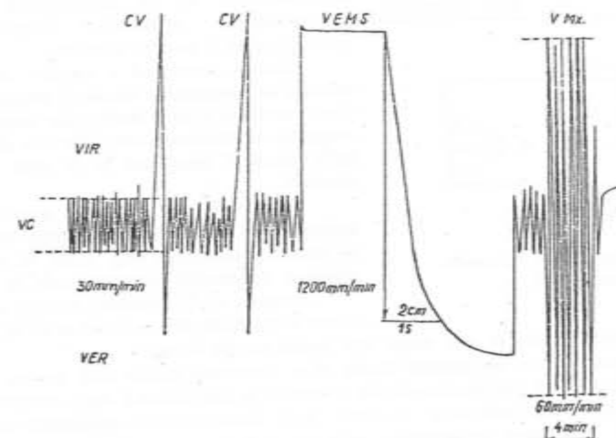


Fig. 8.20. Înregistrarea capacităţii vitale şi a volumului expirator maxim pe secundă.

8.4.2. VOLUME ŞI CAPACITĂŢI RESPIRATORII

În timpul unui ciclu respirator liniştit, examenul spirografic pune în evidenţă pătrunderea în plămâni a unui volum de aproximativ 500 ml aer, urmată de eliminarea aceluiaşi volum în expir. Acesta poartă numele de aer curent sau volum respirator curent.

Volumul curent (VC) este fracţia de aer ventilată în condiţii de repaus, cu participarea exclusivă a muşchilor inspiratori. Deplasarea acestui volum de aer presupune trecerea sistemului toraco-pulmonar din poziţia expiratorie de repaus în poziţia inspiratorie de repaus, cu revenire la poziţia iniţială. De precizat că din volumul aerului curent numai 2/3 (aproximativ 350 ml) ajung în teritoriul de schimb alveolar, restul de 1/3 (150 ml) rămâne la nivelul spaţiului mort anatomic din căile respiratorii.

Printr-un inspir profund mai poate fi introdusă în plămâni o cantitate suplimentară de aer, numit aer complementar sau volum inspirator de rezervă.

Volumul inspirator de rezervă (VIR) este volumul de aer pătruns în plămâni în timpul efortului inspirator maxim. Valoarea sa normală variază în limitele a 1 500–2 000 ml aer. Împreună cu volumul curent formează capacitatea inspiratorie (CI). Aceasta reprezintă volumul de aer ce poate fi introdus în plămâni în timpul inspirului normal maxim după un expir de repaus.

Printr-un expir forţat se îndepărtează din plămâni o nouă fracţie de aer, în afara celei de repaus. Aceasta reprezintă aerul de rezervă, sau volumul expirator de rezervă.

Volumul expirator de rezervă (VER) este fracţia de aer expulzată din plămâni în momentul trecerii de la poziţia expiratorie de repaus la un expir maxim şi are valoare normală medie de 1 200 ml.

Însumarea celor trei fracţii astfel ventilate reprezintă capacitatea vitală.

Capacitatea vitală (CV) este volumul maxim de aer ce poate fi ventilat prin plămâni în timpul unei respiraţii de maximă amplitudine, respectiv după un inspir profund urmat de un expir forţat (fig. 8.20). Valoarea medie a capacităţii vitale normale este de 3 500–3 800 ml, cu variaţii importante în funcţie de vârstă, sex, efort, stări patologice etc. Pentru a obţine valoarea reală a capacităţii vitale este necesară corecţia BTPS, în funcţie de temperatură, presiune şi saturaţie cu vapori de apă. Când capacitatea vitală nu

poate fi determinată spirografic sau gazometric, se recurge la calculul teoretic al acesteia, în funcție de talie, vârstă și greutate.

Volumul de aer care rămâne în plămâni după o expirație forțată se numește **volum rezidual (VR)**. El este introdus în plămâni la naștere, odată cu prima respirație. Găsindu-se la nivelul zonei de schimb gazos alveolar, îndeplinește rol tampon între fracțiile ventilate și teritoriul alveolo-capilar. Prezența sa în cantitate de 1 200–1 300 ml în sectorul alveolar poate fi pusă în evidență cu ajutorul heliului. VR împiedică variațiile bruște ale concentrației și presiunilor parțiale ale O_2 și CO_2, asigurând caracterul continuu al schimburilor gazoase alveolo-capilare.

Împreună cu aerul de rezervă (VER), volumul rezidual formează aerul alveolar total sau **capacitatea reziduală funcțională (CRF)**, cu valoarea medie de 2 500–2 800 ml.

Suma celor 4 fracții de aer ventilate în teritoriul pulmonar (VC+ VIR+VER+VR) constituie **capacitatea pulmonară totală (CPT)**. Volumul acesteia variază între 4 800–5 000 ml aer.

Coeficientul de ventilație este de 10–12%. Valoarea lui se află împărțind cele 2/3 ale volumului curent (350 ml) la capacitatea vitală (3 500–3 800 ml). Cu fiecare respirație se înnoiește a 7-a parte din aerul alveolar total, care nu este altceva decât capacitatea reziduală funcțională.

Raportarea volumelor ventilate la unitatea de timp permite determinarea debitelor respiratorii.

Debitul respirator (DR) este produsul dintre volumul curent (500 ml) și frecvența respirațiilor pe minut (14–16 respirații). Denumit și debit ventilator, are o valoare medie de 6–8 litri pe minut în condiții de repaus la adult. În funcție de intensitatea și durata efortului, debitul respirator poate crește până la 30–40 l/min sau chiar mai mult.

Debitul ventilator maxim (DVM) poate atinge însă valori mult mai mari, de 120–130 l/min. Valoarea sa se calculează în funcție de volumul de aer ventilat cu frecvență și amplitudine maximă timp de 10–15 secunde, raportat la 1 minut, pentru a se evita tulburările produse de alcaloză.

Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) se obține în timpul unui expir forțat maxim, după un inspir profund (vezi fig. 8.20). Volumul de aer expirat în prima secundă reprezintă aproximativ 70–80% din valoarea capacității vitale, respectiv 2 800–3 000 ml. Depinzând de capacitatea vitală, forța musculară și permeabilitatea căilor respiratorii, VEMS oferă indicații utile asupra funcției ventilatorii pulmonare.

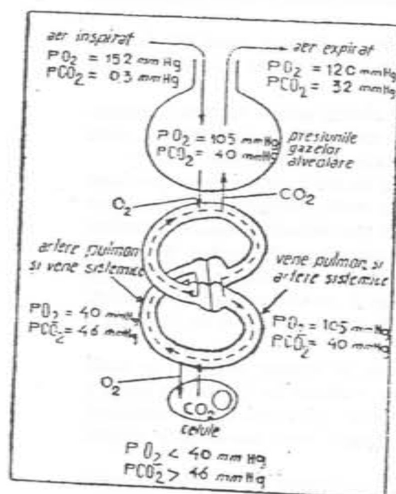


Fig. 8.21. Schimburile gazoase la nivel pulmonar și tisular.

Raportul dintre VEMS și CV poartă numele de indice Tiffeneau, sau indice de permeabilitate bronșică, cu valoare subunitară de 0,7–0,8.

Determinarea acestor volume și debite ventilatorii oferă indicații valoroase asupra randamentului respirator și a eventualelor tulburări de ventilație. Referitor la randamentul respirator, primenirea întregii cantități de aer alveolar se realizează în condiții normale în aproximativ 1 minut (mai exact –1/2 în 23 s). În tulburările ventilatorii de tip obstructiv (astm bronșic, de exemplu), scad CV și indicele Tiffeneau, în timp ce VR crește peste 35%. În tulburările de tip restrictiv (fibroze pulmonare) scad atât CV, cât și VR. În afara disfuncțiilor ventilatorii de tip obstructiv, restrictiv sau mixt, variații ale volumelor și debitelor ventilatorii apar în funcție de vârstă, de starea de veghe-somn, repaus-activitate, temperatură, presiune barometrică etc.

8.5. SCHIMBURI GAZOASE LA NIVEL ALVEOLO-CAPILAR

Schimburile gazoase la nivelul alveolo-capilar sunt supuse legilor fizice ale difuziunii și favorizate de particularitățile membranei alveolo-capilare (suprafață mare,

grosime mică – sub 1μm, peliculă lichidiană fină). Difuziunea asigură deplasarea gazelor respiratorii (O_2 și CO_2) din teritoriul cu concentrație și presiune mai mari spre cel mai mic. Intensitatea difuziunii depinde de gradientul de concentrație, de presiunea parțială și de coeficientul de solubilitate și difuziune al gazului respectiv (fig. 8.21).

Legile fizice care guvernează transferul de gaze la nivel alveolo-capilar sunt următoarele:

– Legea Dalton, denumită și legea presiunilor parțiale, este legea conform căreia presiunea unui gaz într-un amestec gazos este direct proporțională cu conținutul său procentual în amestec.

Presiunea gazului din amestec, denumită și *presiune parțială*, este presiunea exercitată de gazul respectiv ca și cum acesta ar ocupa singur volumul amestecului.

Presiunea parțială a unui amestec de gaze, cum este aerul atmosferic ventilat la nivelul căilor aeriene, este egală cu suma presiunilor parțiale ale gazelor din amestec.

Fiind proporțională cu volumul procentual al gazului din amestec, presiunea parțială a acestuia se calculează înmulțind presiunea totală (barică) a amestecului (760 mmHg – 40 mmHg, presiunea vaporilor de apă) cu concentrația procentuală a gazului respectiv. Astfel, în cazul oxigenului atmosferic, presiunea parțială va fi:

$$720 \times \frac{20{,}97}{100} = 156 - 158 \text{ mmHg}$$

În cazul CO_2 atmosferic:

$$720 \times \frac{0{,}03}{100} = 0{,}3 \text{ mmHg}$$

În cazul azotului:

$$720 \times \frac{79}{100} = 596 \text{ mmHg}$$

În funcție de concentrația procentuală se calculează presiunea parțială a gazelor respective din aerul alveolar, aerul expirat și sânge.

Valorile obținute sunt prezentate în tabelul 8.II.

TABELUL 8.II

Presiunile parțiale ale gazelor respiratorii în aer și sânge

Presiunea la barometru 760 mmHg	*Presiunea parțială*				
	Aer inspirat (mmHg)	*Aer expirat (mmHg)*	*Aer alveolar (mmHg)*	*Sânge venos (mmHg)*	*Sânge arterial (mmHg)*
Oxigen	158,25	116	100	37	95—100
Bioxid de carbon	0,30	28	40	46	40
Azot	596,45	569	573	573	573
Vapori de apă	5,00	47	47	47	47
Total	760,00	760	760	703	760

– Legea Boyle-Mariotte: presiunea unui gaz la aceeași temperatură este invers proporțională cu volumul.

– Legea Gay-Lussac: volumul unui gaz crește cu temperatura dacă presiunea rămâne constantă.

– Legea lui Henry: cantitatea de gaz dizolvată într-un lichid la temperatură constantă este proporțională cu presiunea parțială a acestuia în faza gazoasă.

Influențele exercitate de legile fizice asupra volumelor și presiunilor parțiale ale celor două gaze respiratorii din aerul alveolar realizează transferul continuu și tendința la echilibrare a acestora în cele două compartimente ale teritoriului alveolo-capilar. Intensitatea proceselor fizice de transfer gazos la nivelul al-

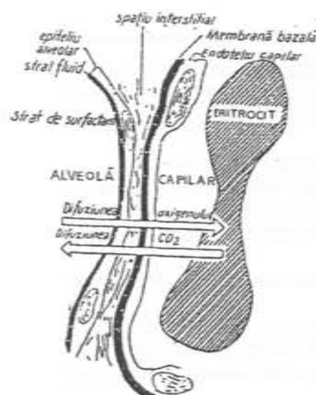


Fig. 8.22. Difuziunea gazelor la nivel alveolo-capilar.

veolo-capilar depinde de suprafaţa teritoriului de schimb alveolo-capilar, de diametrul barierei aer-sânge şi de pelicula lichidiană fină de la nivelul suprafeţei alveolare (fig. 8.22).

Denumirea de membrană alveolo-capilară cuprinde structurile care separă aerul alveolar de sângele din capilarele pulmonare şi constituie sediul principal al proceselor de respiraţie pulmonară.

De o parte şi de alta a membranei alveolo-capilare, concentraţia gazelor este diferită şi mişcarea lor prin membrană se face prin difuziune, cu tendinţa echilibrării lor în cele două compartimente. Transferul se realizează continuu, datorită aportului neîntrerupt la nivelul suprafeţei de schimb a aerului, cu concentraţie crescută în O_2, şi a sângelui capilar pulmonar, cu exces de CO_2. Modalităţile de transfer sunt diferite pentru gazele inerte (N_2, eter, gaz anestezic, N_2O, heliu), care se dizolvă în sânge fără a se combina chimic, faţă de O_2, CO_2, NO, care se combină cu diferiţi constituenţi sanguini, în primul rând cu hemoglobina (fig. 8.23).

8.5.1. FACTORI CARE INFLUENŢEAZĂ TRANSFERUL ALVEOLO-CAPILAR

Desfăşurarea normală a procesului de transfer este condiţionată de mai mulţi factori, printre care:
- gradientul de presiune parţială a gazelor respiratorii de o parte şi de alta a membranei separatoare;
- proprietăţile fizico-chimice ale gazului care străbate membrana;
- calităţile membranei.

Transferul prin membrană presupune un proces de difuziune, datorită unui gradient de concentraţie, urmat de difuziunea şi fixarea în sângele capilarelor pulmonare.

Deşi suprafaţa membranei de separare este foarte mare (70–100 m²), grosimea sa redusă (0,2–1 μm) face ca, pe ansamblul plămânului, ea să reprezinte un volum mic (aproximativ 80 ml).

Capacitatea de difuziune pulmonară (DP) pentru un gaz „X" este volumul de gaz transferat pe minut în sânge ($\dot{V}_x$) în condiţiile existenţei unei diferenţe de presiune parţială alveolo-capilară de 1 mmHg:

$$DP_x = \frac{\dot{V}}{P_{AX}-P_{CX}}$$

unde $P_{AX}-P_{CX}$ este diferenţa de presiune alveolo-capilară medie care asigură transferul de gaz.

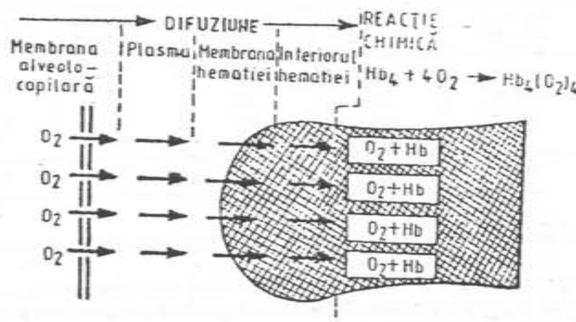


Fig. 8.23. Difuziunea şi fixarea O_2 pe hemoglobină.

Rezistenţa pulmonară la procesul de difuziune poate fi astfel exprimată ca inversul capacităţii de difuziune:

$$RP_x = \frac{P_{AX}-P_{CX}}{\dot{V}_x} = \frac{1}{DP_x}$$

şi presupune două componente: rezistenţa membranei (RM) şi rezistenţa sângelui reprezentată de eritrocite (RE). Capacitatea de difuziune pulmonară reprezintă inversul acestor rezistenţe.

Deci, RP = RM + RE; dar $RP = \frac{1}{DP}$, ceea ce presupune:

$$\frac{1}{DP} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{DE}$$

Capacitatea membranei de transfer (DM) poate fi definită ca volumul V al unui gaz cu solubilitatea α şi coeficientul de difuziune D´, transferat pe minut printr-o membrană de suprafaţă S şi grosime x pentru o diferenţă de presiune alveolo-capilară de 1 mmHg.

Datorită grosimii foarte reduse a membranei alveolo-capilare se poate aplica următoarea ecuaţie de difuziune:

$$DM = \frac{\alpha \cdot D' \cdot S}{760 \cdot x}\ ;\ \text{dar}\ D' = K \cdot \sqrt{GM}$$

deci:

$$DM = \frac{K}{760} \cdot \frac{\alpha}{\sqrt{GM}} \cdot \frac{S}{x}$$

Capacitatea de difuziune a membranei este – aşa cum exprimă ecuaţia – invers proporţională cu grosimea membranei şi cu rădăcina pătrată din greutatea moleculară a gazului (GM) şi direct proporţională cu suprafaţa şi cu coeficientul de solubilitate al gazului.

Capacitatea de transfer a eritrocitelor (DE) traduce volumul de gaz fixat pe minut (V) de către eritrocitele din capilarele pulmonare la diferenţa de presiune parţială de 1 mmHg între plasmă şi centrul eritrocitului.

Fixarea globulară este în funcţie de circulaţia care se desfăşoară la nivelul patului vascular pulmonar. Astfel, fixarea este redusă atunci când combinarea chimică se face lent sau viteza de circulaţie este mare şi, dimpotrivă, fixarea poate fi favorizată de o circulaţie lentă şi o capacitate de combinare mare.

Capacitatea de difuziune eritrocitară a O_2, CO şi CO_2 se deosebeşte de cea a gazelor inerte prin două puncte esenţiale: cantitatea de gaz transferată este proporţional mai mare decât a majorităţii gazelor inerte deoarece este dependentă de solubilitate, care este mai crescută; este mai întârziată datorită reacţiilor chimice care sunt cu atât mai lente, cu cât sângele nu este saturat la începutul patului capilar, în cazul în care gradientul presional alveolo-capilar nu este accentuat. Volumul de O_2 sau de CO_2 fixat pe eritrocite depinde în final de mai mulţi factori, şi anume: concentraţia în Hb a sângelui, presiunea alveolară a gazului, afinitatea gazului pentru Hb din sânge, viteza de combinare chimică în raport cu viteza de circulaţie a sângelui în teritoriul interesat.

Capacitatea de transport circulator: prin analogie cu capacitatea de transfer pulmonar se poate defini şi capacitatea de transport circulator (TC), care se traduce prin volumul de gaz ce va putea fi transferat într-un minut de la nivelul plămânului la ţesuturile periferice prin intermediul circulaţiei sistemice, în condiţiile creşterii cu 1 mmHg a presiunii parţiale între sângele venos amestecat şi sângele capilar terminal.

Proprietăţile fizico-chimice ale gazelor respiratorii. Proprietăţile fizico-chimice ale gazelor respiratorii influenţează comportamentul lor la nivelul barierei alveolo-capilare. În cazul unui gaz (sau al unui amestec gazos), separat sau nu printr-o membrană de o fază lichidă, există tendinţa de egalizare a tensiunilor gazului în ambele compartimente. La temperatură şi presiune considerate standard, cantitatea de gaz care poate să

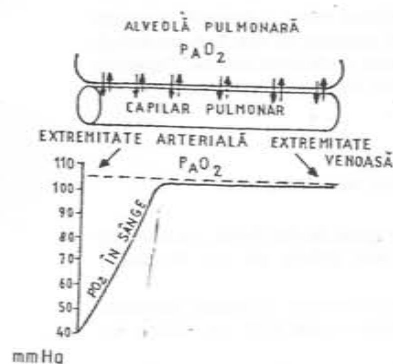


Fig. 8.24. Absorbţia O_2 din capilarele pulmonare pe baza gradientelor de presiune parţială (după Milhorn şi Pulley, 1968).

fie absorbită de către 1 ml de lichid defineşte *coeficientul de absorbţie* a gazului în lichid. Valoarea acestei constante scade dacă în apă sunt dizolvate şi alte substanţe şi variaţia sa este invers proporţională cu variaţia temperaturii lichidului. Astfel, *coeficientul de solubilitate* este de 0,049 pentru O_2 şi 1,71 pentru CO_2 în apă, la 37°C şi devine 0,024 pentru O_2 şi 0,51 pentru CO_2, în plasmă, la temperatura de 37°C.

Viteza de difuziune a unui gaz într-un lichid este exprimată prin *coeficientul de difuziune*.

Coeficientul de difuziune poate fi definit prin numărul de cm^3 de gaz care difuzează într-un minut, la o presiune de 1 atm, parcurgând o distanţă de 0,001 mm pe o suprafaţă de 1 cm^2. Valoarea acestui parametru este direct proporţională cu coeficientul de absorbţie a gazului şi invers proporţională cu rădăcina pătrată a greutăţii sale moleculare, creşte cu 1% pentru fiecare grad de temperatură şi prezintă variaţii pentru diferite ţesuturi.

Traseul gazelor respiratorii din alveolă până la hematie implică parcurgerea unor faze lichide, în cursul cărora gazul suportă un proces reversibil de solvire. De aceea, rata de transfer depinde şi de coeficientul de solubilitate a gazului în faza lichidă a membranei (coeficient Bunsen).

La temperatura de 37°C şi presiunea de 1 atm, solubilitatea în mediul gazos este de 0,0239 ml gaz/ml lichid pentru O_2 şi de 0,567 ml gaz/ml lichid pentru CO_2, rata de difuziune a O_2 fiind deci de 20 de ori mai mică decât a CO_2, iar diferitele circumstanţe patologice o afectează precoce şi sever.

8.5.2. TRANSFERUL GAZELOR RESPIRATORII PRIN MEMBRANA ALVEOLO-CAPILARĂ

Diferenţa de presiune parţială care se menţine între sectorul alveolar şi cel al capilarelor pulmonare impune transferul permanent de O_2 spre capilarul pulmonar şi de CO_2 în sens invers (fig. 8.24).

8.5.2.1. **Transferul oxigenului**

Consecinţa ventilaţiei alveolare este aportul permanent de O_2 la nivelul sectorului de schimb care să înlocuiască pe cel difuzat prin membrană. Datorită prezenţei spaţiului mort, concentraţia şi, deci, presiunea sa parţială se menţin tot timpul în limite constante de aproximativ 16 ml%, respectiv 100 mmHg pentru O_2. Difuziunea O_2 este mai mare din aerul alveolar spre sângele din capilarele pulmonare.

Înregistrarea grafică a comportamentului presional al O_2 la nivelul capilarului pulmonar (PaO_2) arată o creştere progresivă a PaO_2 pe tot parcursul traversării capilarului şi faptul că saturarea sângelui capilar în O_2 se face într-un timp scurt, la începutul traseului capilarului. Rezultă că diferenţa de presiune care favorizează difuziunea este maximă numai în momentul contactului iniţial sânge/aer şi că această diferenţă de presiune scade imediat. Există, deci, o presiune medie care guvernează difuziunea. Această presiune medie nu reprezintă media aritmetică dintre cele două extremităţi presionale, ci este o valoare care rezultă din integrarea matematică a suprafeţei cuprinse între ordonată şi curba presională a O_2, egală cu 11 mmHg.

Importanţa fiziologică a acestui comportament apare mai ales în cursul efortului, când creşterea frecvenţei cardiace şi respiratorii scurtează timpul de contact dintre aer şi sânge. Realizarea unei oxigenări eficiente este favorizată şi de creşterea capacităţii de difuziune a O_2 de aproape trei ori în timpul exerciţiului muscular (până la 65 ml/minut). Aceasta se realizează prin deschiderea unui mare număr de capilare

pulmonare, dilatarea tuturor capilarelor şi alveolelor, care are ca urmare diminuarea grosimii membranei alveolare.

Concordanţa dintre ventilaţie şi perfuzie asigură o eficienţă maximă procesului de transfer. Oxigenul este permanent absorbit în sângele capilar pulmonar şi pătrunde permanent din aerul atmosferic la nivel alveolar (fig. 8.25).

Cu cât absorbţia de O_2 este mai rapidă, cu atât devine mai scăzută concentraţia sa în alveole. Dimpotrivă, cu cât pătrunderea de O_2 proaspăt este mai rapidă la nivelul alveolei, cu atât concentraţia sa este mai mare. Ca urmare, concentraţia O_2 la nivel alveolar este reglată prin viteza cu care este absorbit la nivelul sângelui (din capilarele pulmonare), dar şi de viteza cu care O_2 proaspăt pătrunde în plămân prin procesul de ventilaţie.

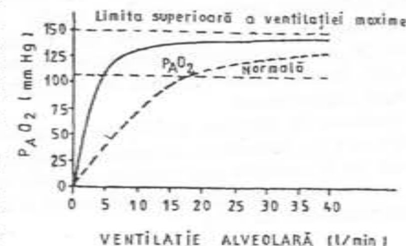


Fig. 8.25. Efectul ventilaţiei alveolare şi al vitezei de difuziune a O_2 spre alveole asupra P_AO_2 (presiunea parţială a O_2 în alveolă).

Capacitatea de difuziune a O_2. S-a constatat că la un adult capacitatea de difuziune a O_2 este, în condiţii de repaus, de 21 ml/minut. Dacă diferenţa medie de presiune parţială a O_2 la transferul prin membrana alveolo-capilară este – aşa cum s-a arătat anterior – de 11 mmHg la o respiraţie de repaus, rezultă că într-un minut difuzează prin membrana respiratorie aproximativ 230 ml O_2.

8.5.2.2. **Transferul bioxidului de carbon**

CO_2 care se formează continuu la nivel celular este adus la nivelul sectorului de schimb gazos alveolar prin circulaţia pulmonară, fiind eliminat permanent la exterior prin procesul de ventilaţie. În consecinţă, presiunea parţială a CO_2 la nivel alveolar (P_ACO_2) este condiţionată, pe de o parte, de viteza de eliminare a CO_2 din sânge în alveolă şi, pe de altă parte, de viteza cu care acesta este expulzat prin ventilaţie din alveole spre exterior (fig. 8.26).

Înregistrarea grafică a comportamentului presiunii CO_2 la nivel alveolar (P_ACO_2) în funcţie de viteza de difuziune a CO_2 şi de ventilaţie arată că eliminarea CO_2 în condiţii normale este de 200 ml/min, valoare la care, pentru a se menţine o P_ACO_2 constantă, este necesară o ventilaţie de aproximativ 4,2 l/min.

Transferul prin membrană este guvernat de diferenţa de presiune parţială a gazului în cele două sectoare de schimb şi facilitată de solubilitatea şi capacitatea sa mare de difuziune (fig. 8.27).

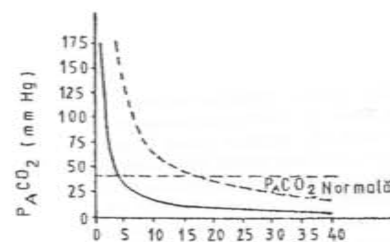


Fig. 8.26. Efectul ventilaţiei alveolare şi al vitezei de difuziune a CO_2 spre alveolă asupra P_ACO_2 (presiunea parţială a CO_2 în alveolă).

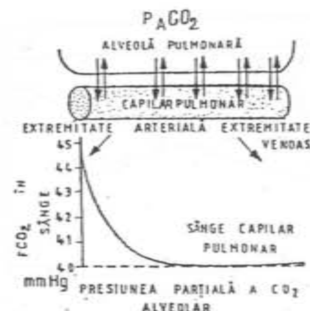


Fig. 8.27. Trecerea CO_2 din capilare spre alveole pe baza diferenţelor de presiune parţială.

Sângele din capilarele pulmonare are o presiune parțială a CO_2 (P_VCO_2) de 45–46 mmHg, în timp ce în alveole presiunea sa parțială (P_ACO_2) este de numai 40 mmHg. Diferența de presiune inițială, în primul moment al contactului aer/sânge, este de 5 mmHg.

Deși diferența de presiune parțială este mai mică decât cea care se stabilește inițial în cazul O_2, difuziunea CO_2 se poate realiza eficient prin intervenția celorlalți factori favorizanți (difuziune și solubilitate mare). Astfel, chiar în primele momente ale timpului de tranzit, se ajunge aproape la egalizarea presiunilor în cele două compartimente.

Capacitatea de difuziune a CO_2 este de aproximativ 17 ml/min, deci de 1,23 de ori mai mică comparativ cu a O_2. Rezultă că, în condiții de repaus, membrana alveolo-capilară poate transfera 400–500 ml/min, iar în condițiile unui exercițiu muscular cantitatea poate ajunge până la 1 200–1 300 ml/min. În cazul unor procese patologice care interesează și membrana respiratorie, difuziunea CO_2 este afectată mai târziu comparativ cu a O_2.

8.5.2.3. **Difuziunea gazelor inerte**

Volumul de gaze inerte transferate depinde de solubilitatea lor și de debitul sanguin. Capacitatea de difuziune membranară a acestor gaze este de 100 până la 2 000 de ori mai mare decât capacitatea lor de transport circulator. Viteza lor de transfer este foarte mare și echilibrarea presiunilor de la nivel capilar și alveolar se face foarte rapid, favorizată fiind de suprafața mare și grosimea redusă a membranei alveolo-capilare, dar și datorită volumului de sânge mic din capilarele pulmonare.

Când un volum mic de sânge ajunge la capilare, gazele inerte alveolare îl saturează aproape instantaneu și difuziunea continuă în acest volum de sânge pe tot parcursul capilarului.

Difuziunea se reia, la intrarea în rețea, în momentul când sângele saturat este înlocuit cu sânge arterial pulmonar. Debitul de gaz transferat spre țesuturi este, deci, limitat prin viteza de reîmprospătare a sângelui, adică prin debitul capilar. Din acest motiv, gazele solubile, acetilena și N_2O sunt utilizate pentru măsurarea debitului cardiac. Principiul metodei constă în măsurarea cantității de gaze inerte solubile dispărute din alveole după 10–15 s de apnee.

Capacitatea de difuziune a gazelor inerte este foarte mare, volumul transferat depinzând de solubilitatea gazului și de debitul sanguin în sectorul de schimb și având un caracter exponențial (fig. 8.28).

Volumul de gaz (V) care părăsește alveola într-un anumit interval de timp (dt) este egal cu volumul adus prin circulația capilară pulmonară în același interval de timp:

$$V = (DM/60) \cdot (P_A - P_c) \cdot dt$$

unde $P_A - P_c$ este diferența arteriolo-capilară, iar DM/60 exprimă difuziunea membranară în unitatea de timp.

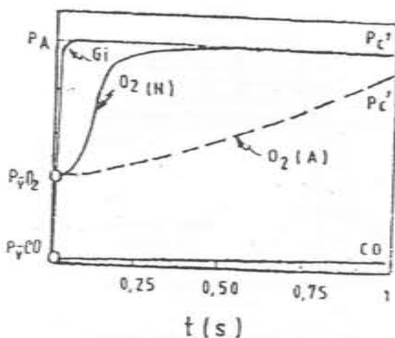


Fig. 8.28. Cinetica transferului pulmonar al gazelor inerte. G_i, echilibrarea instantanee a gazelor inerte. P_A, presiunea parțială la nivel alveolar. P_C, presiunea parțială atinsă la nivelul capilarelor pulmonare după transferul prin membrana capilară. O_2(N), curba de echilibrare a O_2 care se obține la plămânul normal în 0,3 s. O_2(A), curba de echilibrare a O_2 în caz de hipoxie alveolară. P_VO_2, presiunea parțială a O_2 în capilarele arteriale pulmonare. P_VCO, presiunea parțială a CO în sângele venos capilar.

S-a constatat că azotul (N), deși este inert din punct de vedere respirator, totuși, o cantitate constantă de 0,83 vol/% este absorbită și dizolvată în plasmă. În organism, această cantitate nu este însă produsă și nici folosită. În aerul alveolar și expirat procentul acestui gaz este mai mare decât aerul inspirat. Creșterea nu este reală, ea datorându-se scăderii volumului total al gazelor respiratorii; cantitatea de O_2 absorbită este mai mare decât cantitatea de CO_2 eliminată (coeficient respirator 0,8).

8.5.2.4. **Transferul apei și al diferitelor soluții prin membrana alveolo-capilară**

Prin studii morfometrice și cinetice ale diluției de trasori în diferite spații de distribuție, s-a arătat că volumul sectoarelor vasculare interstițiale și celulare în plămân nu sunt diferite de cele din restul organismului.

Plămânul normal conține 80% apă și 20% reziduu uscat. În cursul edemului pulmonar, proporția de apă poate să atingă 85–90%. După exsanguinare, celulele pulmonare ocupă 60% din volum, iar interstițiul 40%.

Țesutul parenchimatos alveolizat și irigat prin arterele pulmonare reprezintă 80% din volumul pulmonar și 20% corespunde septurilor fibroase și pereților bronșici, irigați prin arterele bronșice. În țesutul interstițial, apa liberă este puțin mobilă, fiind localizată în cavitățile gelului care constituie substanța fundamentală.

Presiunea lichidului interstițial, ușor negativă în țesuturile periferice, este net negativă la nivelul plămânului.

Măsurătorile directe, cu ajutorul unor capsule încorporate, arată valori de (–5) – (–20) cmH_2O, cu tendință la creștere spre baza plămânului. Presiunea coloidosmotică exercitată de către macromoleculele din interstițiu și procentajul apei libere din acest sector nu au putut fi determinate cu precizie. De asemenea, nu se cunoaște cu certitudine concentrația proteinelor în interstițiu; fiind echivalată cu valoarea acestora din limfa pulmonară, este de aproximativ 2/3 din concentrația proteinelor plasmatice. Se poate, deci, aprecia presiunea coloidosmotică interstițială între 5–15 cmH_2O.

Mișcările apei și soluțiilor se face prin două mecanisme diferite:

1) convecția – transportul de masă, activ, orientat și rapid, de-a lungul unui gradient de presiune, a cărui valoare este egală cu pătratul suprafeței de schimb;

2) difuziunea – transport pasiv, lent, legat de agitația termică moleculară, orientat în lungul unui gradient de concentrație și proporțional cu suprafața de schimb.

Forțele implicate în aceste procese de transfer sunt:

– diferențele de presiune hidrostatică, care creează debite convective de apă și de soluții și

– diferențele de concentrații, care creează gradiente de presiune osmotică și antrenează simultan un debit difuzional lent de soluții și un debit convectiv rapid de solvenți în direcții opuse celor precedente.

Se pare că:

a) nu există diferențe între presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică. Astfel, debitele de lichid create prin gradiente de presiune osmotică sunt, ca și debitele create prin gradiente de presiune hidrostatică, debite convective, și nu difuzionale (fig. 8.29).

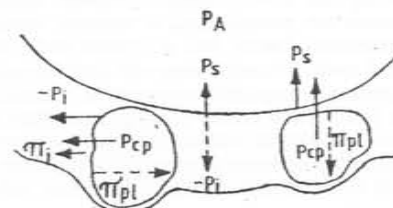


Fig. 8.29. Presiunile care influențează transferul de fluide între capilare, interstițiu și alveole. P, presiune hidrostatică. π, presiune coloidosmotică. A, alveolă. pl, plasmă. cp, capilar. i, interstițiu. Ps, presiune dezvoltată de către forțele de suprafață ale filmului endoalveolar.

Prin analogia dintre cinetica moleculară a gazelor şi soluţiilor, se sugerează că moleculele din soluţii bombardează suprafeţele sau membranele, creând o presiune pozitivă soluţiei şi o presiune negativă solventului, care atrage hidrodinamica fluidului situat de cealaltă parte a membranelor;

b) legea Van t'Hoff, referitoare la concentraţiile şi presiunea osmotică în soluţiile micromoleculare diluate, nu se aplică pentru soluţii macromoleculare, cum sunt plasma şi lichidul interstiţial, deoarece, în soluţiile macromoleculare relativ concentrate, presiunea coloidosmotică depinde mai mult de concentraţia masică decât de concentraţia moleculară.

Acest comportament particular al macromoleculelor se întâlneşte în cazul când acestea nu formează soluţii adevărate, ci se comportă mai curând ca geluri hidratate în prezenţa apei, reducând proporţia apei libere şi concentrând solviţii. Astfel, 1 g de albumină este capabil să fixeze 1/3 g apă, iar dispersiile coloidale sunt capabile să atragă apa soluţiilor electrolitice cu concentraţie moleculară de sute de ori mai mare decât ele.

Macromoleculele sunt, de asemenea, capabile să dizolve ioni în soluţii şi să coboare presiunea osmotică dezvoltată efectiv de o soluţie electrolitică. Din aceste considerente, este dificil să se calculeze fără risc de eroare presiunea coloidosmotică exercitată de către plasmă;

c) valorile presiunii coloidosmotice obţinute prin măsurători directe se raportează la presiunea exercitată asupra unei membrane semipermeabile ideale, permeabilă la apă şi impermeabilă la soluţii, fără a le lăsa să treacă.

Membranele biologice nu sunt membrane semipermeabile perfecte, întrucât ele lasă să treacă o parte din macromolecule, cu greutate moleculară mică.

Diferenţele de presiune hidrostatică şi de concentraţie, de o parte şi de alta a peretelui capilarului pulmonar, stau la originea a două fenomene diferite de transfer:

- filtrarea – proces de transfer convectiv net de lichid şi soluţii, puţin important;
- difuziunea – proces de schimb bidirecţional de apă şi soluţii.

Filtrarea transcapilară. La starea de echilibru, fluxul net de apă şi de solviţi care traversează peretele vaselor pulmonare prin filtrare este minim (mai mic de 0,1% din debitul plasmatic pulmonar şi câteva mg de proteine pe minut).

Apa şi proteinele filtrate la capătul arterial al vaselor alveolare sunt reluate, în parte, la nivelul capătului venos şi, în parte, de limfatice, al căror debit foarte scăzut este de ordinul 0,5 l/zi.

În timpul edemului pulmonar, prin supraîncărcare lichidiană sau din cardiopatiile stângi, debitul limfatic poate, pentru o scurtă perioadă de timp, să crească de 5 – 10 ori fără să limiteze formarea edemului.

Edemul pulmonar este o acumulare de lichid de origine plasmatică în plămân, la nivelul interstiţiului sau în alveole.

Circumstanţele patogenetice le deosebesc în edeme lezionale şi hemodinamice.

Edemele lezionale se datoresc distrugerii peretelui alveolo-capilar, cel mai frecvent de cauză virală sau toxică. În aceste situaţii are loc o trecere directă spre alveole a plasmei bogate în proteine, în special în fibrină, fără variaţii ale presiunii capilare.

Edemele hemodinamice se produc prin exagerarea proceselor fiziologice normale de filtrare a plasmei. Ele pot să apară prin:

a) creşterea presiunii hidrostatice capilare; ultrastructura membranei alveolo-capilare nu este modificată, diametrul joncţiunilor intercelulare rămâne neschimbat, iar lichidul de edem filtrat este sărac în proteine şi nu conţine fibrină;

b) scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei şi

c) prin scăderea presiunii lichidului interstiţial (de exemplu, după evacuarea rapidă a revărsatelor pleurale).

Procesul de filtrare spre alveole este limitat atât de dimensiunile reduse ale joncţiunilor dintre celulele epiteliale, cât şi de echilibrul presional dintre alveole, interstiţiu şi capilare.

Lichidul filtrat invadează alveolele doar atunci când presiunea capilară creşte peste 25–30 mmHg şi când posibilităţile de drenaj limfatic mediastinal sunt depăşite. Totodată, are loc şi o colabare a alveolelor, deoarece, prin comprimarea surfactantului, raza de curbură a interfeţei aer/lichid scade şi se accentuează depresiunea realizată prin forţele de suprafaţă.

Proporţional cu acumulările de lichid creşte şi greutatea plămânului. Astfel, edemul din stadiul iniţial sporeşte greutatea organului cu 5–8%, pentru ca, la momentul apariţiei invaziei alveolare, greutatea să crească cu 35%, iar acumularea de lichid în regiunile bazale să fie urmată de creşteri cu 60%.

Transferul de lichid în plămân poate fi apreciat prin măsurarea spaţiului de difuziune al apei extravasculare (SDAE) printr-o dublă diluţie de trasori.

Principiul metodei constă în injectarea la intrarea în circulaţia pulmonară a unui trasor vascular legat de o proteină sau de hematii şi al unui trasor care poate difuza foarte rapid în spaţiul de distribuţie al apei (de exemplu, ^{125}I=iodantipirină), urmată de compararea cu un eşantion de sânge arterial periferic. Analiza curbelor de concentraţie a trasorilor în funcţie de timp, în sângele arterial, permite calcularea debitului cardiac şi a timpului mediu de tranzit al celor doi trasori. Timpul mediu de tranzit este direct proporţional cu volumele în care se găsesc distribuiţi trasorii.

Schimburi prin difuziune. În condiţiile obişnuite, transferul de apă şi soluţii prin filtrare este redus; un loc mai important îl ocupă în economia plămânului schimburile bidirecţionale, prin difuziune, între sectoarele intra- şi extravascular. Schimburile dinspre alveolă spre capilare sunt mai puţin importante în condiţii normale, ele se manifestă evident când alveolele sunt pline cu lichid de transsudat sau, în toxicologie şi farmacologie, pentru aprecierea permeabilităţii epiteliului alveolar la diferite molecule.

Permeabilitatea membranei pentru diferite soluţii micromoleculare este de 10–100 de ori mai mică faţă de cea a endoteliului vascular, deci rezistenţa la procesul de transfer opun epiteliul alveolar (90%) şi mai puţin endoteliul (10%).

La nivelul epiteliului alveolar este posibilă totuşi absorbţia rapidă a unui mare număr de micromolecule (uree, manitol, sucroză), precum şi antibiotice. Comparativ cu epiteliul tubului digestiv, cel de la nivel alveolar are o viteză de absorbţie de 10–20 de ori mai mare.

Transferul de ioni prin membrana alveolo-capilară se realizează atât prin mecanisme pasive, cât şi active.

Aprecierile asupra transportului pasiv al ionilor sunt contradictorii. Se pare că acesta s-ar produce prin difuziune, la nivelul joncţiunilor celulare, asemănător cu transferul de la nivelul muscular.

Pentru transportul activ s-au efectuat studii pe plămânul de broască, urmărind fluxul unidirecţional prin tehnică de scurtcircuit. Deşi există un flux unidirecţional de Na^+, K^+, Ca^{2+}, HCO_3^-, SO_4^{2-} şi apă, există o mişcare a Cl^- şi a halogenilor către alveole, ceea ce sugerează o secreţie activă, precum şi existenţa unei pompe de Cl^- în celulele alveolare.

Transferul de macromolecule dinspre alveole spre sânge sau limfă se face lent, tot prin vezicule de pinocitoză. Procesul se desfăşoară mai rapid pentru proteinele naturale, albumină, tiroxină sau imunoglobuline, comparativ cu cele sintetice.

8.6. TRANSPORTUL SANGUIN AL GAZELOR RESPIRATORII

Pentru asigurarea proceselor de oxido-reducere celulară şi menţinerea echilibrului acido-bazic, circulaţia sanguină asigură transportul celor două gaze respiratorii.

Desfăşurarea la parametri eficienţi a reacţiilor de oxido-reducere necesită un aport, la nivel tisular, de 1-3 l O_2/min, din care se consumă 25–80% (coeficient de extracţie a O_2 la nivel tisular).

CO_2 rezultat din reacţiile metabolice, eliberat în cantitate de aproximativ 200 ml CO_2/min (coeficient respirator 0,8), necesită o eliminare promptă, pentru menţinerea echilibrului acido-bazic al organismului.

Transportul sanguin, în sensuri diferite, al celor două gaze respiratorii reclamă o serie de condiţii, satisfăcute de organismul în regim normal de funcţionare. Astfel, este necesară fixarea la nivelul capilarelor pulmonare a unei cantităţi mari de O_2 alveolar, acest fapt fiind posibil numai printr-o combinare chimică rapidă cu un transportor. Legătura cu transportorul trebuie să îngăduie o reversibilitate rapidă a reacţiei, pentru ca la nivel tisular să permită eliberarea uşoară a O_2. Economia organismului justifică alegerea aceluiaşi transportor care la nivel tisular va capta CO_2 produs, realizându-se un transport cuplat şi interdependent al celor două gaze, eliberarea unuia favorizând legarea celuilalt (efecte Bohr şi Haldane).

Datorită proprietăţilor fizico-chimice, hemoglobina constituie transportorul ideal (vezi fenomenul Hamburger direct şi indirect).

8.6.1. TRANSPORTUL SANGUIN AL OXIGENULUI

Oxigenul din sânge se găseşte dizolvat şi combinat cu Hb, ambele forme fiind dependente de presiunea parţială a O_2 din sângele arterial (PaO_2), care are valori puţin mai scăzute faţă de cea din aerul alveolar (P_AO_2), cu care în mod normal se echilibrează aproape perfect la subiecţii tineri.

PaO_2 scade odată cu vârsta; astfel, la 20 – 40 de ani valorile sunt de aproximativ 92 mmHg, la 40–60 de ani de 84 mmHg, pentru ca după 70 de ani aceste valori să nu depăşească 76 mmHg.

Dependenţa valorilor PaO_2 în funcţie de P_AO_2 se poate constata prin modificarea concentraţiei O_2 în aerul inspirat, urmată de măsurători ale P_AO_2.

Astfel, dacă se inspiră O_2 pur la presiunea de 1 atm în sângele arterial, PaO_2 va fi:

$$760 - (PH_2O + PCO_2) = 760 - (47 + 40) = 673$$

Limita inferioară a valorii va fi însă, datorită imperfecţiunii plămânului, de 560 mmHg.

Valorile PaO_2 sunt strict dependente de ventilaţie, ele putând fi interpretate numai în corelaţie cu $PaCO_2$. Astfel, PaO_2 normală asociată cu hipocapnie (consecutivă unei hiperventilaţii) are semnificaţia unei hipoxemii.

În sângele venos, presiunea parţială a O_2 (PvO_2) variază în funcţie de organ şi de intensitatea metabolismului, fiind egală cu presiunea O_2 din ţesutul interstiţial.

În artera pulmonară, PvO_2 (din sângele venos amestecat) este în repaus de 40 mmHg, cu valori mai scăzute în timpul efortului muscular.

8.6.1.1. **Forma solubilă a O_2**

Cantitativ, forma solvită a O_2 din sânge este aproape neglijabilă şi depinde de PO_2 printr-o relaţie de liniaritate.

Sângele arterial conţine numai 0,3 ml O_2 la 100 ml sânge, în condiţiile unei presiuni parţiale de 100 mmHg (coeficient de solubilitate alfa).

Cantitatea de O_2 dizolvată poate să ajungă la 2 ml O_2/100 ml·sânge, dacă se respiră O_2 pur, şi chiar 4–6 ml, în atmosferă hiperbară de O_2. În aceste condiţii, scăderea cantităţii de Hb ar putea fi suplinită, dar pentru un foarte scurt timp, datorită efectelor toxice pe care le dezvoltă presiunile crescute ale O_2. Astfel, în condiţiile unei atmosfere prea bogate în O_2, există două riscuri: de autooxidare exotermică a moleculelor organice şi de formare de radicali liberi, pentru care organismul dezvoltă mecanisme de apărare.

Autooxidarea este un fenomen care, în condiţii obişnuite, este limitat de prezenţa unor sisteme reducătoare la nivel celular, dar se amplifică mult atunci când concentraţia de O_2 creşte.

Toxicitatea O_2 rezultă mai ales din capacitatea sa de a forma radicali liberi (ai unor grupe de atomi

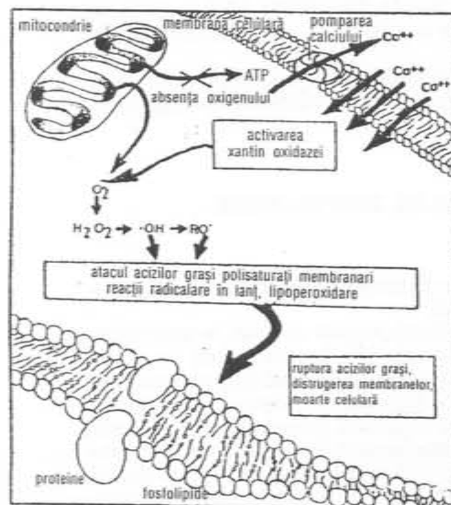


Fig. 8.30. Efectele radicalilor liberi asupra membranei celulare.

care au unul sau mai mulţi electroni liberi şi care schimbă proprietăţile fizice şi chimice ale moleculelor, transformându-le în elemente instabile, cu reactivitate foarte mare).

Radicalii liberi sunt intermediari care apar normal în cursul a numeroase reacţii biochimice, dar, în condiţiile atmosferei bogate în O_2 concentraţia lor creşte considerabil. Toate moleculele biologice pot da naştere la radicali liberi, dar apa îi formează în mod special ($H_2O \rightarrow H^{\cdot}$, $OH^{\cdot}$). Radicalii liberi derivaţi din apă reacţionează imediat fie între ei (formând H_2O_2), fie cu O_2 (formând radicalul $HO_2^{\cdot}$). O_2 poate să se prezinte sub formă de superoxid de $O_2^{\cdot}$. Sub această formă, el poate să reacţioneze cu radicali liberi inofensivi, cum este $H^{\cdot}$ şi să formeze H_2O_2, dar în special $HO_2^{\cdot}$ sau $O_2^{\cdot}$, care sunt mult mai toxici, sau să producă peroxidarea radicalilor organici liberi (fig. 8.30).

Toxicitatea superoxidului este mult atenuată prin reducerea la H_2O_2 cu ajutorul unei enzime numite superoxid dismutază. După una sau mai multe reacţii secundare, radicalii liberi produc molecule stabile, dar cu deviaţii metabolice, cum ar fi, de exemplu, inactivarea unor proteine enzimatice sau leziuni mutagene ale ADN.

Organismele vii, puse permanent în faţa oxidărilor spontane şi formării de radicali liberi, şi-au dezvoltat o serie de mecanisme defensive, cu perfecţionare continuă în cursul evoluţiei onto- şi filogenetice.

8.6.1.2. **Radicalii liberi ai O_2 şi stresul oxidativ**

În ultimele decenii s-au acumulat numeroase dovezi clinico-experimentale în favoarea participării O_2 nu numai la realizarea reacţiilor oxido-reducătoare energogene indispensabile respiraţiei celulare şi supravieţuirii organismelor aerobe, ci şi la producerea de radicali liberi prevăzuţi cu proprietăţi toxice.

În condiţii metabolice normale, oxigenul molecular, ca element oxidant puternic, suferă procese de reducere bivalentă prin captarea a doi electroni, cu participarea lanţului respirator mitocondrial reprezentat de sistemul citocromi-citocrom oxidază. Doar 2–3% din O_2 ajuns la nivel celular scapă şi se „scurge“ pe o altă cale, neenzimatică, suferind procesul de reducere parţial univalentă, de către un singur electron, pentru a forma specii radicalare ale O_2 (SRO), înalt reactive, producătoare de injurii multiple celulare şi tisulare, cunoscute sub numele generic de „stres oxidativ“.

Reducerea parţială univalentă a oxigenului molecular realizează formarea anionului superoxid ($O_2^{\cdot-}$), ca precursor al cascadei reacţiilor radicalare producătoare de noi specii reactive reprezentate de peroxidul de hidrogen (H_2O_2), radicalul hidroxil ($HO^{\cdot}$) şi oxigenul singlet ($^1O_2$), rezultat prin trecerea unui electron nepereche pe un nivel energetic superior.

Generarea în etape succesive a principalilor radicali liberi ai O_2, cu unul sau mai mulţi electroni nepereche pe ultimul orbital, este prezentată în fig. 8.31:

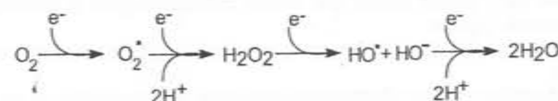


Fig. 8.31. Reducerea treptată a O_2 formatoare de SRO.

Fiind mult mai reactive decât O_2 redus pe cale enzimatică bivalentă de către sistemul citocromi-citocrom oxidază, speciile radicalare determină acroşarea unor componente moleculare ale lipidelor, proteinelor şi nucleoproteinelor celulare (ADN, ARN), producând injurii multiple tisulare. Acestea constau în fenomene distructive de peroxidare lipidică membranară, inclusiv mitocondrială şi lizozomală, în blocarea grupărilor tiol ale proteinelor active celulare şi alterarea ADN nuclear. Cumularea alterărilor oxidative multiple provocate de predominanţa enzimelor oxidante (NADPH – oxidaza, mieloperoxidoza etc.) şi a radicalilor liberi asupra enzimelor antioxidante stă la baza degradării progresive celulare produse de stresul oxidativ.

Intensitatea reacţiilor formatoare de specii reactive ale O_2 depinde atât de participarea mijloacelor de apărare antiradicalară endogenă, reprezentate de enzimele antioxidante de tipul superoxid dismutazei

(SOD), glutation peroxidazei şi catalazei, cât şi de capacitatea de reparare a alterărilor produse de excesul de radicali liberi (fig. 8.32).

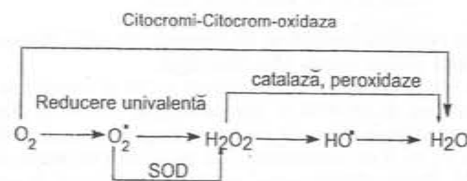


Fig. 8.32. Reducerea bivalentă şi univalentă a oxigenului molecular, contracarată de enzimele antioxidante.

În funcţie de concentraţia radicalilor liberi şi activitatea enzimelor antioxidante, speciile radicalare ale O_2 (SRO) şi, mai ales, ale radicalilor hidroxil (HO^-) şi O_2^- singlet, consideraţi veritabili „monştri moleculari", determină efecte benefice sau malefice, în multe cazuri toxice. De aici paradoxul O_2 producător atât de efecte fiziologice, cât şi patologice.

Din prima categorie, a efectelor benefice (fiziologice), fac parte acţiunile vasculare predominant constrictoare, antibacteriene şi antivirale activatoare ale reacţiilor fagocitare, iar din cea de-a doua, proprietăţile distructive celulare şi moleculare, realizatoare ale unei variate patologii radicalare. Producerea în exces a radicalilor liberi ai O_2 este favorizată de iradiere, hipoxie, stres, ateroscleroză, inflamaţie, cancerogeneză, fumat, senescenţă etc.

În ateroscleroza progresivă a vârstnicilor, de pildă, radicalii liberi ai oxigenului, degradând lipoproteinele membranei plasmatice prin peroxidare lipidică, favorizează pătrunderea colesterolului împreună cu LDL oxidate în peretele vascular, însoţită de eliberarea factorilor chemotactici de atragere a macrofagelor din sânge, în vederea transformării lor în celule spumoase moarte, acumulate sub formă de plăci ateromatoase. La nivel cerebro-spinal, peroxidarea lipidică determină fenomene degenerative (boală Parkinson, Alzheimer etc.) şi formarea de lipofuscină ca pigment neuronal al îmbătrânirii.

Cancerogeneza este, de asemenea, pusă pe seama participării radicalilor liberi ai oxigenului, mai ales în cazul proceselor neoplazice de cauză fizică sau chimică.

În ultimii ani, s-a demonstrat că anionul superoxid intră în reacţie cu oxidul nitric (NO), formând un agent oxidant puternic, cu acţiune toxică şi distructivă celulară de lungă durată, denumit peroxinitrit (ONOO). Acesta realizează nitrarea proteinelor structurale, determinând proteoliză intensă, mai ales la nivelul focarului inflamator şi al plăcilor ateromatoase.

Identificat iniţial cu EDRF, NO a devenit în 1992 „molecula anului", iar, recent, s-a acordat premiul Nobel descoperitorilor acestuia (Furchgott, Ignarro şi Murad, 1998). În prezent sunt cunoscute atât căile de formare endogenă din L-arginina metabolizată pe calea şuntată a ciclului ureei, cu ajutorul nitroxid sintetazelor, constitutivă, neuronală şi inductibilă, cât şi sursele exogene ale NO, rezultat din metabolizarea substanţelor medicamentoase vasodilatatoare din grupul trinitrinei, nitriţilor şi nitroprusiatului. În afara proprietăţilor miorelaxante vasculare, NO exercită numeroase alte acţiuni fizio-farmacologice şi toxice, prin intermediul sistemului guanilat ciclază-GMP ciclic. Ca şi radicalii liberi ai oxigenului, NO se comportă ca prieten sau duşman, realizând în doze mici neutralizarea speciilor radicalare toxice ale O_2, iar, în doze mari, contribuie la producerea şocului septic şi efectelor distructive ale peroxinitritului (ONOO), rezultat din cuplarea NO cu radicalul superoxid al O_2. Este vorba atât de intensificarea nitrării proteinelor şi peroxidării lipidelor membranare, precum şi de inhibarea metabolismului energetic celular şi degradarea ADN-ului nuclear, fenomene ce realizează un adevărat „stres nitrozativ".

Recent au apărut dovezi experimentale în favoarea implicării şi a monoxidului de carbon (CO) în reacţiile biochimice generatoare de stres oxidativ. Biosinteza acestuia este catalizată de hemoxigenaza prezentă atât la nivelul hematiilor, cât şi în alte structuri celulare şi, mai ales, la nivel vascular endotelial şi neuronal cerebral.

Sub influenţa hemoxigenazei se produce clivarea hemului circulant rezultat din degradarea hemoglobinei şi eliberarea biliverdinei (bilirubină), monoxidului de carbon (CO) şi Fe^{2+} (feritină). De precizat că mici cantităţi de CO pot rezulta şi din degradarea altor hemoproteine (mioglobină, protein-enzime etc.).

Pe plan funcţional, s-a precizat că, asemănător oxidului nitric, CO activează guanilat ciclaza citosolică şi formarea de GMP ciclic, prevăzut cu proprietăţi vasodilatatoare şi neuromodulatoare centrale şi periferice. Afinitatea CO pentru guanilat ciclază se datorează prezenţei fierului heminic în structura acesteia. Fixându-se pe teritoriul receptor heminic al guanilat ciclazei, atât NO, cât şi CO, ca radicali liberi gazoşi, participă împreună cu speciile radicalare ale oxigenului la realizarea dezechilibrelor moleculare ale stresului oxidativ, întregit de stresul nitrozativ. O complexă interdependenţă de tip *feed-back* pare să existe între cele trei specii radicalare, întrucât, concomitent cu intrarea în reacţie cu anionul superoxid, NO activează hemoxigenaza formatoare de CO, în timp ce, la rândul său, CO inhibă nitroxidsintetaza.

Pentru a evita sau temporiza dezechilibrele existente între speciile radicalare şi factorii endogeni antioxidanţi, există deocamdată două modalităţi certe de apărare antiradicalară. O primă categorie de mijloace protective este reprezentată de potenţarea enzimelor antioxidante endogene de tipul celor deja menţionate (SOD, catalază, glutation peroxidază). Acestea intervin la nivele diferite ale cascadei radicalare, neutralizând speciile reactive respective ale O_2. Din aceeaşi categorie, a antioxidantelor endogene, fac parte fosfolipazele, coenzima Q, hormonii estrogeni şi mai ales melatonina, hormon indolic pineal.

Din cea de-a doua categorie de substanţe antiradicalare fac parte antioxidantele exogene, numite generic „*scavanger*-i" (curăţitori). Acestea sunt reprezentate de vitaminele antioxidante C şi E, polifenoli, substanţele flavonoide vegetale, glutationul, β-carotenul, seleniul, quercetina, antocianidina şi gingkolidele (din extractele de Gingko biloba). O serie de alte principii active naturale sunt testate în prezent ca factori antioxidanţi cu posibil rol atât de aliment, cât şi de medicament.

8.6.1.3. **Forma combinată a O_2**

În condiţii fiziologice, cantitatea de O_2 transportată sub formă de combinaţie cu Hb este de aproximativ 70 de ori mai mare decât forma dizolvată fizic în plasmă.

Hemoglobina este o hemoproteină cu funcţie de transportor. Este o enzimă alosterică cu greutate moleculară de 64 500. Prezintă numeroase situsuri receptoare specifice, care pot să fixeze reversibil, în funcţie de concentraţia în mediu, diferiţi liganzi, care sunt, în acelaşi timp, şi efectori alosterici ce interacţionează unii cu alţii. Fiecare din aceşti efectori (O_2, CO_2, H^+, ATP) este capabil să modifice conformaţia proteinei şi, în consecinţă, să-i schimbe afinitatea pentru alţi liganzi, în special pentru O_2 şi CO_2.

Hemoglobina este formată din patru catene polipeptidice, dintre care două lanţuri alfa şi două lanţuri beta, conţinând 141 şi, respectiv, 146 de aminoacizi, purtând fiecare câte un atom de Fe în centrul unui nucleu porfirinic. Extremităţile N-terminale ale celor patru lanţuri sunt reprezentate de valină, iar extremităţile C-terminale de arginină, pentru lanţurile alfa, şi de histidină, pentru lanţurile beta. Acidul aminat care precedă extremitatea C-terminală este o tirozină, numită şi „buton de presiune", care joacă un rol fundamental în funcţionarea moleculei.

Structura secundară a lanţurilor presupune existenţa a opt segmente helicoidale formate din 7 şi 21 de aminoacizi, notate cu litere de la A la H (fig. 8.33), şi din segmente fără structură helicoidală, notate cu NA şi GH.

Structura terţiară a moleculei este caracterizată prin încolăcirea lanţurilor într-o configuraţie specifică, cu radicali ionizaţi către exterior şi radicali apolari spre interiorul lanţului. Unele replieri determină cavităţi sau pungi hidrofobe, din care una, cuprinsă între helixurile F, G şi H, adăposteşte tirozina („butonul de presiune"), iar alta, formată de helixurile E, F, C, adăposteşte hemul fixat de atomii de globină prin legături Van der Waals.

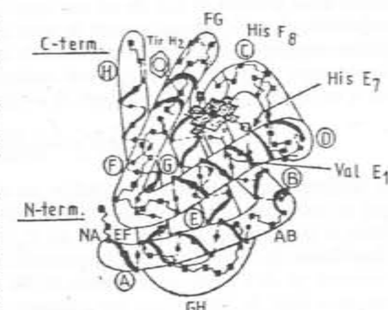


Fig. 8.33. Lanţul β al hemoglobinei.

Poziţia atomului de Fe în raport cu planul hemului are implicaţii funcţionale deosebite. În forma redusă (neoxigenată), Fe prezintă cinci legături covalente sau coordinative, cu patru atomi de N din nucleul tetrapirolic, şi o legătură covalentă, cu N din nucleul imidazol al histidinei F_8. În această formă (pentacoordonată), spinul electronic este crescut, iar diametrul atomului de Fe (0,436 nm) este mai mare decât diametrul spaţiului central al nucleului tetrapirolic, care este de 0,402 nm. Rezultă că atomul de fier se plasează pasiv în spatele planului hemului, la o distanţă de 0,083 nm.

Într-o poziţie opusă legăturii cu histidina F_6 se găsesc His E_7 şi Val E_{11}. Acestea joacă un rol important în limitarea accesului spre cavităţile hemului; prin reducerea volumului cavităţii respective se explică reversibilitatea legăturii Fe-oxigen. Ca dovadă a acestui fapt, s-a demonstrat că porfirinele izolate fixează O_2 ireversibil, prin formarea de complexe oxigenate stabile, în punte, între doi atomi de fier. Atunci când ligandul (O_2 sau CO) se fixează pe a 6-a valenţă a Fe, atomul devine hexacoordonat, formă în care spinul său electronic coboară, diametrul scade, iar atomul se poate plasa în planul nucleului tetrapirolic.

Structura cuaternară se caracterizează prin zone de acroşare între cele patru lanţuri.

Legăturile stabilite între $alfa_1$ şi $beta_2$, pe de o parte, şi $alfa_2$ şi $beta_1$, pe de altă parte, sunt mobile şi intervin în schimbările conformaţiei moleculare. Compoziţia lor în acizi aminaţi este specifică şi fixă pentru o anumită specie: orice variaţie a unui acid aminat printr-un proces mutagen duce la alterări funcţionale.

Dimpotrivă, legăturile între lanţurile $alfa_1/beta_1$ şi $alfa_2/beta_2$ sunt fixe. Acizii aminaţi din aceste zone sunt variabili la diferite tipuri de hemoglobină, iar eventualele mutaţii au efecte mai puţin importante privind funcţionarea moleculei.

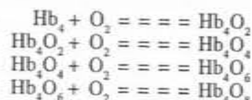
Molecula de hemoglobină poate exista sub două forme în echilibru una cu alta, şi anume: forma redusă (R) şi forma oxigenată (O): proporţia dintre cele două forme depinde de concentraţia liganzilor în mediu.

În molecula de hemoglobină funcţională Fe este menţinut în stare feroasă, singura capabilă să fixeze labil O_2. Acest fapt este posibil datorită energiei furnizate prin ciclul pentozic, catalizat prin G6-P dehidrogenază şi methemoglobin reductază prin intermediul NADP. Deficitul congenital de methemoglobin reductază face hemoglobina incapabilă să-şi exercite funcţia de transportor de O_2.

Hemoglobina satisface toate cerinţele unei fixări şi cedări prompte şi ale unui transport economic.

Gazul respirator este fixat cu uşurinţă (reacţie de oxigenare) şi cedat la fel de uşor atunci când presiunea sa parţială este mai scăzută în mediul înconjurător. Reacţia se desfăşoară rapid (mai puţin de 0,1 s) şi nu necesită prezenţa unor sisteme enzimatice.

Fixarea şi eliberarea de O_2 pe molecula de Hb nu se face simultan pentru toţi cei patru atomi de fier ai moleculei, ci succesiv, putând fi astfel reprezentată:



$$Hb_4 + O_2 = = = = Hb_4O_2$$
$$Hb_4O_2 + O_2 = = = = Hb_4O_4$$
$$Hb_4O_4 + O_2 = = = = Hb_4O_6$$
$$Hb_4O_6 + O_2 = = = = Hb_4O_8$$

Combinarea O_2 cu primul hem creşte afinitatea celui de-al doilea pentru O_2 ş.a.m.d., astfel încât al patrulea hem are o afinitate de 125 de ori mai mare comparativ cu primul. Saturaţia în O_2 se face gradat, mai întâi combinându-se cu O_2 primul hem de la toate moleculele de Hb, apoi complet hemul al doilea ş.a.m.d. Hemoglobina combinată cu O_2 poartă denumirea de oxihemoglobină, iar Hb care a cedat O_2 devine Hb redusă.

Concentraţia sanguină a hemoglobinei variază între 13–16 g/dl. S-a constatat că 1 mol Hb poate să fixeze de 4 ori mai mult O_2 molar (1 mol O_2 = 22,4 1), reprezentând puterea de oxigenare a Hb (PO):

$$PO = \frac{4 \times 22{,}41}{64\,500} = 1{,}39 \text{ ml } O_2$$

La fumători, cantitatea fixată variază în jur de 1,20–1,25 ml O_2, deoarece o parte din atomii de Fe sunt legaţi cu oxidul de carbon. Poluarea urbană zilnică cu oxid de carbon scade capacitatea de fixare a Hb în O_2, chiar şi la nefumători, până la 1,30 ml O_2, valoarea de 1,39 fiind considerată ideală (teoretică).

Capacitatea de oxigenare (C.O.) reprezintă volumul maxim de O_2 (STPD) care se poate combina cu Hb; ea depinde, pe de o parte, de cantitatea de Hb aptă din punct de vedere chimic să fixeze O_2 şi, pe de altă parte, de o serie de factori care pot influenţa afinitatea Hb pentru O_2.

Dacă se consideră valoarea medie a cantităţii de Hb din sânge de 15 g, atunci:

$$C.O. = 15 \times PO(1{,}39) = 20{,}85$$

Variaţii se admit atât datorită variaţiilor cantităţii de Hb (anemie), cât şi PO (formare de methemoglobină sau de HbCO), fiind cuprinse, după diverşi autori, între 20,1–20,8.

Raportul care se stabileşte între cantitatea de O_2 combinată cu Hb şi capacitatea de oxigenare (C.O.) defineşte *saturaţia în oxigen*, care este de 95–97% în sângele arterial şi 75% în sângele venos.

Dacă se consideră C.O. de aproximativ 20 ml O_2 pentru un sânge cu saturaţie 100%, atunci în sângele cu saturaţie de 97% cantitatea de O_2 va fi de aproximativ 19,8 ml O_2/100 ml sânge, din care 19,5 legat de Hb şi 0,3 dizolvat fizic în plasmă. Pentru sângele venos, cantitatea de O_2 va fi de aproximativ 15,2 ml la 100 ml sânge, diferenţa de 4,6 ml O_2 reprezentând *diferenţa arterio-venoasă* (DAV = 4–5 ml).

Valorile sunt dependente atât de debitul cardiac, cât şi de metabolism, putându-se ajunge până la 15–16 ml în timpul efortului muscular.

Ţesuturile beneficiază de o anumită cantitate de oxigen în unitatea de timp, pe care o putem denumi *debit sanguin de O_2* sau *transport arterial de O_2* ($\dot{V}aO_2$) şi care este variabilă în funcţie de vascularizaţia teritoriului şi cantitatea de O_2 din sângele care îl irigă. Mărimea acestui parametru rezultă din produsul dintre debitul cardiac şi concentraţia oxigenului (O_2) în sângele arterial şi este de aproximativ 1 200 ml/min în repaus:

$$\dot{V}aO_2 = \dot{Q} \cdot CaO_2$$

în care $\dot{Q}$ = debitul cardiac şi CaO_2 = concentraţia O_2 în sângele arterial.

La nivelul ţesuturilor nu se consumă întreaga cantitate de O_2 adusă prin sângele arterial. Cantitatea de O_2 care nu a fost consumată la nivel tisular şi care se reîntoarce pe calea circulaţiei venoase la inima dreaptă constituie *debitul venos de O_2* ($\dot{V}vO_2$). Valoarea sa este de aproximativ 1 000 ml/min. $\dot{V}vO_2 = Q \cdot CvO_2$ (unde CvO_2 este concentraţia oxigenului în sângele venos).

Diferenţa care se stabileşte între debitul de O_2 arterial şi venos reprezintă consumul de O_2 al ţesuturilor.

$$\dot{V}O_2 = \dot{V}aO_2 - \dot{V}vO_2 = \dot{Q}(CaO_2 - CvO_2) \quad \text{sau}$$

$$\dot{V}O_2 = Q \cdot DAV \quad \text{(ecuaţia Fick)}$$

în care $\dot{V}aO_2$ = debitul arterial în O_2; $\dot{V}vO_2$ = debitul venos în O_2.

Afinitatea Hb pentru O_2. Curba de disociere a Hb (CDO). Relaţia dintre PO_2 şi cantitatea de O_2 dizolvată se înscrie grafic sub forma unei drepte, arătând astfel fenomenul simplu, de dizolvare a gazului. Relaţia între PO_2 şi O_2 combinat se înscrie ca o curbă sigmoidă, denumită curbă de disociere a Hb (Barcroft). Afinitatea Hb pentru O_2 este redusă la valori mici ale PO_2 şi creşte pe măsură ce aceasta se saturează, P_{50} exprimând PO_2 în momentul în care saturaţia este de 50%. La om, această presiune este de 26,5 mmHg pentru HbA şi de 16 pentru Hb fetală.

Forma curbei de disociere ilustrează capacitatea Hb de a-şi îndeplini rolul de transportor în funcţie de nevoile metabolice şi în special posibilitatea sa de a fixa maximum de O_2 la nivelul membranei alveolo-capilare şi de care se debarasează în momentul contactului cu celula beneficiară (fig. 8.34).

Afinitatea Hb pentru oxigen este exprimată prin coeficientul de solubilitate aparentă sau de afinitate (β), care arată volumul de O_2 fixat pe 1 ml de sânge şi pe mmHg PO_2, în condiţiile unei concentraţii normale de Hb. Acest coeficient include şi combinaţiile chimice din sânge ale oxigenului.

Valorile consumului de O_2 la nivel tisular variază în repaus (240 ml/min), faţă de condiţiile de efort (5 1/min).

Pentru un anumit nivel metabolic, deci pentru $\dot{V}O_2$ constant, debitul cardiac şi DAV sunt parametri care variază în sens invers, după o curbă hiperbolică. Astfel, în cazul unei scăderi a debitului cardiac (şoc, insuficienţă cardiacă), DAV creşte foarte mult, putând atinge valori de 6–12 ml. Dimpotrivă, în timpul efortului muscular, nevoia de O_2, este acoperită atât prin creşterea debitului cardiac, cât şi a DAV, precum şi printr-o creştere a ventilaţiei cu până la 20 de ori valoarea normală.

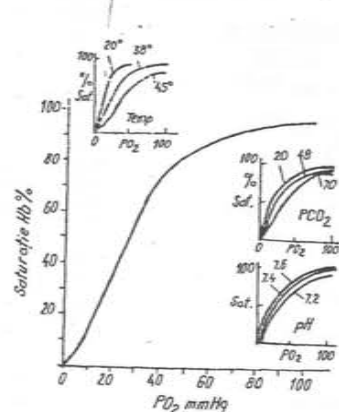


Fig. 8.34. Curba de disociere a hemoglobinei.

Efectul pH-ului eritrocitar asupra curbei de disociere a hemoglobinei. Molecula de Hb poate să fixeze sau să elibereze, în afară de O_2, CO_2, NO, şi alţi liganzi, cum ar fi: CO, H^+ şi fosfaţii anorganici. Fixarea se poate face pe situsuri specifice sau competitiv pe situsuri comune. Fiecare ligand se comportă ca un efector alosteric, contribuind la stabilizarea formei *dezoxi* a moleculei de Hb, reducând afinitatea ei fie pentru O_2, fie pentru alţi liganzi.

Interacţiunea dintre ionii de O_2 şi H^+ este cunoscută sub denumirea de efect Bohr.

Fixarea succesivă a moleculelor de O_2 la nivelul fiecărui lanţ din molecula de Hb favorizează accesul unor noi molecule de O_2, crescând afinitatea pentru acest ligand.

Rezultă că O_2 este efector alosteric al propriei sale fixări.

Iniţial are loc o deplasare a atomului de Fe cu 0,083 nm. Acesta, prin fixarea unei molecule de O_2, îşi scade diametrul cu 0,038 nm. O_2 se plasează în planul moleculei de hem, antrenând cu el His F_8 la care se găseşte conectat helixul F. Helixul F se va deplasa astfel, datorită legăturii rigide pe care o are cu His F_8, spre centrul lanţului. Se produce o mişcare de levier, care amplifică deplasarea, producându-se rotirea segmentului FG şi îngustarea cavităţii tirozină – buton de presiune (fig. 8.35) care este expulzată, antrenând cu ea extremitatea C-terminală. Se produce ruperea punţilor saline între lanţurile alfa şi eliberarea protonilor de H^+, numiţi şi protoni Bohr. Acelaşi mecanism are loc şi la nivelul lanţurilor 2 alfa.

Din acest moment sunt distruse punţile între lanţurile alfa. Lanţurile alfa$_1$ şi alfa$_2$ se îndepărtează cu aproximativ 0,1 nm şi se rup legăturile între α şi β, fără formarea de protoni Bohr.

Lanţurile α se vor apropia cu 0,65 nm, vor închide cavitatea centrală şi va urma expulzarea 2,3-DPG. În acest fel, molecula de Hb trece de la forma dezoxi la forma oxigenată (mecanismul modificării alosterice).

Conceput astfel, efectul Bohr poate fi definit sub două aspecte:

a) efectul Bohr constă în eliberarea H^+ în timpul reacţiei de oxigenare a hemoglobinei. El se produce în cazul fixării O_2, CO sau NO pe Fe, dar şi în cazul formării de methemoglobină prin oxidare. Invers, hemoglobina în forma dezoxi captează H^+ atunci când are loc eliberarea de O_2 şi constituie un tampon mai bun ca HbO_2;

b) efectul Bohr poate fi definit şi ca schimbare a afinităţii hemoglobinei pentru O_2 în timpul variaţiilor de pH ale mediului. Acidoza creşte P_{50} prin consolidarea punţilor saline, cu stabilizarea formei dezoxi şi deviere spre dreapta a curbei de disociere; alcaloza are efecte inverse. P_{50} exprimă convenţional afinitatea Hb pentru O_2, şi anume PO_2, la care cantitatea de Hb aptă pentru a se combina cu O_2 este semisaturată în condiţii de temperatură (37°C) şi pH (7,40).

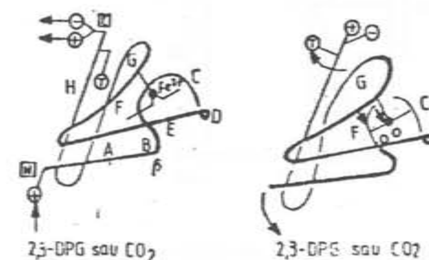


Fig. 8.35. Legarea atomului de O_2 la atomul de Fe din molecula de hemoglobină (vezi textul).

Rolul fiziologic al efectului Bohr este dublu: favorizează eliberarea O_2, care are o presiune parţială crescută, datorită acumulării de metaboliţi celulari acizi (CO_3H_2, acid lactic) şi, în acelaşi timp, tamponează H^+ produşi prin metabolism celular.

Influenţa temperaturii. Temperatura modifică P_{50} prin modificări ale activităţii ionice, dar şi prin influenţa asupra pH: $\Delta pH = a \cdot T°C$, unde a = 0,0147 (coeficientul Rosenthal).

P_{50} variază astfel de la 26 la 32 mmHg, între 37 şi 41°C. În cursul hipotermiei provocate, din contră,

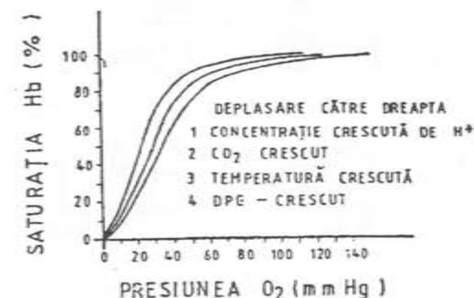


Fig. 8.36. Factori care influenţează curba de disociere a hemoglobinei.

eliberarea de O_2 la nivelul ţesuturilor poate fi scăzută (devierea spre dreapta a curbei de disociere a Hb în fig. 8.36).

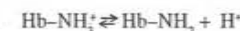
Influenţa CO_2 asupra CDO (curba de disociere a oxihemoglobinei). Creşterea PCO_2 produce o deplasare spre dreapta a curbei de disociere a hemoglobinei; acest efect se poate datora, pe de o parte, formării de H_2CO_3, care va coborî în final pH-ul, fie fixării CO_2 pe grupările aminice ale Hb, cu formare de carbamaţi (Hb-NH-COO⁻), efect specific ce are loc la un pH constant. Fixarea se face numai pe radicalii NH_2, nu şi NH_3^+, H^+.

Sinteza acestora depinde de SaO_2, de pH şi de 2,3-DPG şi nu este influenţată de PCO_2. Astfel, alcaloza intensifică sinteza:



$$Hb\text{-}NH_2 + CO_2 \rightleftarrows Hb\text{-}NH\text{-}COO^- + H^+$$

În felul acesta, pH-ul scăzut creşte tendinţa de ionizare a radicalilor aminaţi, iar reacţia de formare a carbamaţilor este limitată printr-o reacţie ascendentă de disociere a NH_3:



$$Hb\text{-}NH_3^+ \rightleftarrows Hb\text{-}NH_2 + H^+$$

Formarea de carbamaţi este însoţită, de asemenea, de formare de H^+.

S-a constatat că sinteza de carbamaţi este practic independentă de PCO_2, deoarece, cu cât CO_2 este în concentraţie mai mare, cu atât pH este mai scăzut, iar radicalii aminaţi care ionizează limitează formarea de carbamaţi. Fixarea CO_2 pe HbO_2 se face numai la nivelul lanţurilor α, deoarece lanţurile β sunt atât de apropiate, încât grupările N-terminale sunt în apropiere de carboxilul C-terminal de la lanţul β opus, ceea ce împiedică fixarea CO_2. În acest fel, formarea carbamatului pe lanţurile β se face numai prin desaturarea HbO_2 (carbamaţi oxidabili). Astfel s-a explicat că sângele venos sărac în O_2 se poate încărca cu o cantitate apreciabilă de CO_2, produs prin metabolismul celular, fără ca PCO_2 să varieze. În realitate, diferenţa de comportament între Hb şi HbO_2 în ceea ce priveşte legarea CO_2 este atenuată de către 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerat).

Se poate spune că CO_2 are următoarele efecte asupra curbei de disociere a Hb (fig. 8.37):

a) un efect Bohr, prin formarea CO_3H_2;

b) un efect specific, mai puţin important, asemănător efectului Bohr, prin sinteza de carbamaţi, care stabilizează forma dezoxi a Hb;

c) un efect anti-Bohr (efect Bossi-Bernardi).

La nivelul ţesuturilor are loc, pe de o parte, eliberarea O_2 cu reconstituirea punţilor saline şi captarea de către Hb a protonilor Bohr, şi, pe de altă parte, fixarea CO_2 cu formarea carbamaţilor, însoţită de eliberarea unei părţi din protonii Bohr captaţi. La nivelul plămânului se produce secvenţa inversă a fenomenelor, când are loc fixarea O_2. În cazul acidozei există o competiţie pentru fixarea pe Hb între H^+

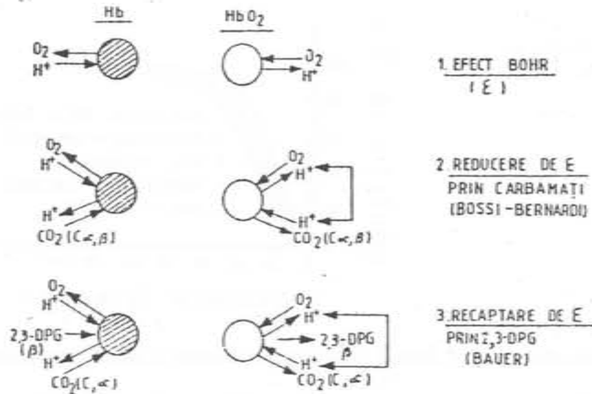


Fig. 8.37. Efectul Bohr.

extrinseci şi H^+ proveniţi din sinteza de carbamaţi. Deci, sinteza de carbamaţi are, pe de o parte, rolul de a favoriza transportul CO_2 de la ţesuturi la plămân, dar, pe de altă parte, prezintă dezavantajul că reduce la aproximativ jumătate efectul Bohr prin eliberarea de H^+.

Influenţa 2,3-DPG asupra afinităţii hemoglobinei pentru O_2 şi CO_2. 2,3-DPG este un metabolit specific glicolizei eritrocitare, sinteza sa fiind legată de o enzimă care se găseşte exclusiv la nivelul hematiei (DPG mutaza).

2,3-DPG scade afinitatea pentru O_2 a Hb printr-un dublu mecanism: pe de o parte, scade pH eritrocitar şi se fixează la nivelul cavităţii centrale a lanţului β de la nivelul Hb-dezoxi, care este electropozitivă, fapt care îi stabilizează structura. Forma oxigenată a Hb, lipsită – aşa cum s-a arătat anterior – de cavitatea centrală, nu fixează 2,3-DPG. Efectul 2,3-DPG asupra curbei de disociere apare chiar la variaţii foarte mici ale concentraţiei sale; pe de altă parte, 2,3-DPG intră în competiţie cu CO_2 pentru valina terminală din lanţurile β ale Hb reduse. În acest fel reduce la jumătate sinteza de carbamaţi care se formează prin desaturarea HbO_2. Deci, β-carbamaţii oxidabili sunt dependenţi de prezenţa şi concentraţia 2,3-DPG. Aceasta reduce efectul anti-Bohr al CO_2. Mecanismele care controlează formarea de 2,3-DPG nu sunt suficient cunoscute, dar se cunosc o serie de factori favorizanţi.

Astfel, sinteza 2,3-DPG este stimulată de alcaloză, de scăderea saturaţiei în O_2, reducerea concentraţiei de Hb şi, probabil, prin mecanism *feed-back* de scădere a concentraţiei sale în eritrocite. Concentraţiile crescute de 2,3-DPG în forma dezoxi a Hb cresc proporţia formei legate a 2,3-DPG în detrimentul fracţiunii libere, ceea ce are ca urmare activarea DPG mutazei.

Se poate afirma că există o reală interacţiune între diferiţii liganzi ai Hb, cu efecte evidente asupra curbei de disociere.

Ionii de H^+, CO_2 şi 2,3-DPG interacţionează atât între ei, cât şi cu molecula de Hb, modificând în acelaşi timp transportul O_2, CO_2, H^+.

Efectul asupra curbei de disociere este complex; P_{50} poate fi interpretată numai prin participarea simultană a pH, temperaturii, PCO_2 şi a 2,3-DPG (fig. 8.38).

Astfel, CO_2 exercită efectul Bohr prin intermediul CO_3H_2, un efect specific, şi un efect anti-Bohr; variaţiile de temperatură modifică PO_2 şi produc, în consecinţă, modificări ionice de pH şi PCO_2, 2,3-DPG deplasează la dreapta curba de disociere a Hb, prin scăderea pH intraeritrocitar. De asemenea, produce o scădere a sintezei de carbamaţi şi a efectului anti-Bohr al CO_2.

Acidoza deplasează către dreapta curba de disociere (efect Bohr), ionizează radicalii aminaţi şi scade sinteza de carbamaţi. De asemenea, pH-ul scăzut antrenează în timp foarte scurt o reducere a sintezei de 2,3-DPG, care tinde să readucă spre stânga curba de disociere. Alcaloza exercită efecte inverse.

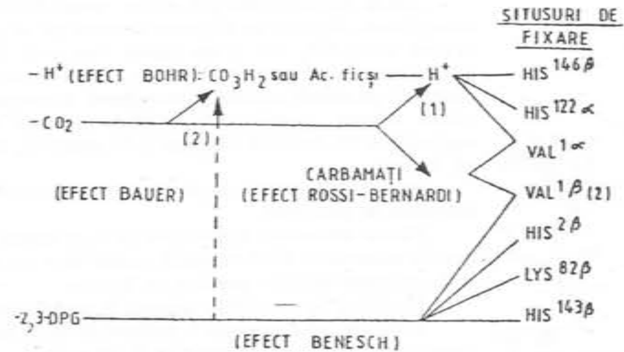


Fig. 8.38. Principalii factori care controlează P_{50} şi interacţiunea lor.

Variaţiile curbei de disociere a Hb au însemnate implicaţii funcţionale. Astfel, deplasarea spre stânga uşurează captarea şi stocarea O_2, iar deplasarea către dreapta favorizează eliberarea O_2 spre ţesuturi.

În cursul unui efort intens, are loc la nivel tisular o eliberare crescută de metaboliţi acizi şi de CO_2, odată cu creşterea temperaturii locale şi a 2,3-DPG. În aceste condiţii, deplasarea spre dreapta a curbei de disociere traduce o eliberare marcată a aportului de O_2 necesar la o presiune crescută (fig. 8.39).

Deplasarea organismului la mari altitudini (peste 4 000 m) este însoţită de o creştere a 2,3-DPG, datorită stării de desaturare în O_2 şi alcalozei respiratorii. Are loc o creştere a P_{50} cu 2–5 mmHg în 24 de ore.

Aceste manifestări coexistă cu celelalte mecanisme adaptative: hiperventilaţia şi creşterea cantităţii de Hb.

În unele cazuri, transfuziile de sânge conservat pot produce, în câteva zile, distrugerea 2,3-DPG, urmată de deplasarea la stânga a curbei de disociere şi de scăderea P_{50} până la 18 mmHg. Deşi oxigenarea tisulară nu este ameliorată, deşi cantitatea de O_2 transportată spre ţesuturi este mare, O_2 rămâne legat de Hb.

Influenţa CO. Hemoglobina are o afinitate de 2–300 de ori mai mare pentru oxidul de carbon (CO) decât pentru O_2; P_{50} pentru CO este de aproximativ 0,1 mmHg. O concentraţie de 1% CO în aer este suficientă pentru ca jumătate din Hb să fie saturată în CO, deci inutilizabilă în transportul CO_2.

O aceeaşi reducere a concentraţiei O_2 în sângele arterial este diferit suportată de organism dacă se datorează unei anemii sau unei intoxicaţii cu CO. Deşi în ambele situaţii atât P_{50}, cât şi PvO_2 au valori foarte scăzute, eliberarea O_2 spre ţesuturi este împiedicată numai în cazul intoxicaţiei cu CO. Astfel, în timp ce o anemie de 7,5 g Hb/dl sânge poate fi relativ uşor suportată, existenţa unei HbCO (carboxihemoglobină) în proporţie de 50% este mortală.

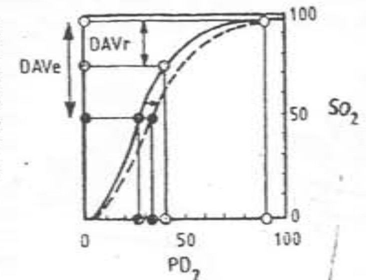


Fig. 8.39. Deplasarea spre dreapta a curbei de disociere a hemoglobinei în momentul eliberării O_2 spre ţesuturi, în timpul efortului muscular. DAVe, DAVr, diferenţa arterio-venoasă de expir şi inspir.

8.6.1.4. Rezervele de O_2 ale organismului

Rezervele de O_2 ale organismului sunt reduse, pe de o parte, pentru că este puţin solubil, iar, pe de altă parte, forma sa combinată se găseşte în sectoare limitate (1 000 ml în circulaţie şi aproape 400 ml în plămân la CRF sau 900 ml la CPT). La nivelul mioglobinei se stochează numai 150–200 ml. Aceste

mici rezerve nu pot să asigure însă nevoile organismului în apnee pentru mai mult de 4 minute în condiţii de repaus. La începutul unui efort muscular, consumul de oxigen creşte mai repede decât ventilaţia şi debitul cardiac şi se constituie astfel o datorie de O_2.

Variaţiile ventilaţiei influenţează PaO_2 şi mai puţin $PaCO_2$. Limita de apnee la indivizii antrenaţi este de 2–4 minute, moment în care P_AO_2 este de aproximativ 30 mmHg, iar PaO_2 este aproape egală cu PvO_2, respectiv cu 20 mmHg.

8.6.2. TRANSPORTUL SANGUIN AL BIOXIDULUI DE CARBON

CO_2 este principalul „deşeu" al metabolismului oxidativ, iar acidul carbonic format prin combinarea sa cu apa, principalul metabolit acid al organismului. Sistemul CO_2/bicarbonat este implicat major ca sistem tampon al acidităţii, în special în sectorul extracelular.

CO_2 este prezent în sânge sub formă de: CO_2 dizolvat, H_2CO_3, bicarbonaţi şi de CO_2 legat de Hb. Concentraţia primelor trei forme este dependentă de PCO_2. Presiunea CO_2 variază în mod normal în sângele arterial între 37 – 43 mmHg, fiind aproape egală cu presiunea alveolară a gazului (P_ACO_2):

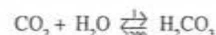
$$P_ACO_2 = PaCO_2 - 1 \text{ sau } 2 \text{ mmHg}$$

În sângele venos amestecat şi la nivelul ţesuturilor, presiunea CO_2 este de 43–48 mmHg în repaus. În timpul unui efort intens poate ajunge până la 70–90 mmHg, fără ca $PaCO_2$ să varieze, deoarece excesul este eliminat prompt la nivelul plămânilor.

8.6.2.1. Forma dizolvată a CO_2

Forma dizolvată a CO_2 se găseşte în cantitate redusă (3–5% din totalul de CO_2 în sângele arterial şi valori puţin mai ridicate în sângele venos). Concentraţia CO_2 dizolvat în sângele arterial normal este de 25 ml/l, fiind direct proporţională cu PCO_2 (legea Henry).

CO_2 dizolvat se găseşte sub două forme: CO_2 gazos şi H_2CO_3, forma gazoasă fiind de aproape 700 de ori mai abundentă decât H_2CO_3. H_2CO_3 eliberează uşor şi rapid mari cantităţi de H^+; întrucât CO_2 dizolvat se găseşte aproape în întregime sub formă gazoasă, rezultă că numai cantităţi mici de H_2CO_3 vor disocia şi vor elibera H^+;



$$CO_2 + H_2O \underset{700}{\overset{1}{\rightleftarrows}} H_2CO_3$$



$$H_2CO_3 \underset{700}{\overset{1}{\rightleftarrows}} CO_3H^- + H^+$$ (constanta de disociere a H_2CO_3 la 37°C, este de 1/1 800).

8.6.2.2. Forma combinată a CO_2

CO_2 se găseşte în stare combinată sub mai multe forme: bicarbonaţi, legat de proteine sau de hemoglobină (carbamaţi) şi în combinaţii la nivelul oaselor (carbonaţi).

Hematiile au un rol esenţial în transportul şi metabolismul CO_2, deoarece ele asigură, pe de o parte, sinteza unei mari cantităţi de bicarbonaţi iar, pe de altă parte, fixează pe Hb o cantitate mică de gaz carbonic (carbamaţi) cu importanţă fiziologică deosebită (fig. 8.40).

Sinteza de carbamaţi şi bicarbonaţi este cu atât mai importantă, cu cât Hb este mai desaturată (efect Haldane), ceea ce permite transportul cuplat al CO_2 şi al O_2, deoarece fixarea CO_2 este favorizată prin desaturarea Hb şi, invers, eliberarea CO_2 este facilitată prin reoxigenarea Hb.

Bicarbonaţii, sisteme tampon care se găsesc din abundenţă atât intra-, cât şi extracelular, se formează pornind fie de la CO_2 şi H_2CO_3 produşi de către ţesuturi, fie de la HbO_2 şi Hb redusă şi mai puţin prin proteinele din plasmă şi fosfatul disodic, care sunt acizi mai puternici decât HCO_3^-.

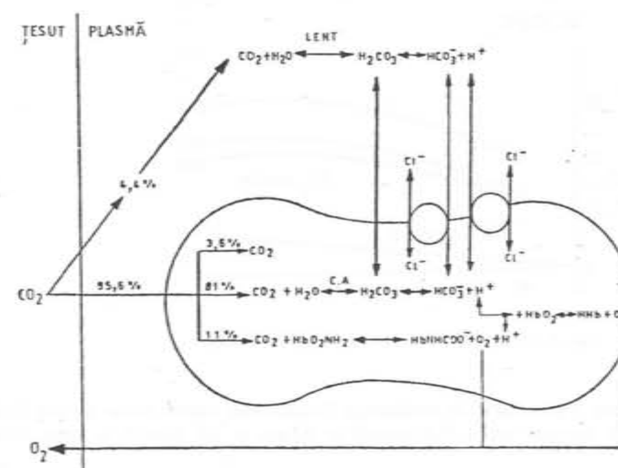
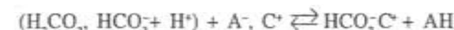


Fig. 8.40. Forme (dizolvată şi combinată) de transport al CO_2 de la ţesuturi la plămâni. C.A., anhidraza carbonică.

Fixarea H^+ pe Hb se face după următoarea reacţie:



$$(H_2CO_3,\ HCO_3^- + H^+) + A^-,\ C^+ \rightleftarrows HCO_3^-C^+ + AH$$

unde C^+ reprezintă Na^+ sau K^+, iar A^- = Hb sau eventual alte proteine.

Sinteza din hematie este mai rapidă şi mai importantă decât sinteza la nivel plasmatic, deoarece, pe de o parte, Hb este în concentraţie mai mare comparativ cu proteinele plasmatice şi, pe de altă parte, anhidraza carbonică globulară este capabilă să accelereze de 2 000 de ori viteza reacţiei preliminare: $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$.

Sinteza de bicarbonaţi şi, în consecinţă, puterea de sistem tampon a sângelui depind de concentraţia Hb, dar, în acelaşi timp, şi de gradul de desaturare în O_2, astfel încât echilibrarea unei acidoze asociate cu anemie şi hiperoxie este dificilă.

În funcţie de intensitatea şi rapiditatea sintezei de bicarbonaţi în hematie se creează un gradient de concentraţie eritro-plasmatic al HCO_3^- care favorizează migrarea în plasmă a acestui ion.

Membrana hematiei este mai permeabilă la anioni, faţă de cationi. În consecinţă, această pierdere de sarcini negative nu poate fi compensată în interiorul hematiei decât printr-un influx de anioni plasmatici, dintre care Cl^- este cel mai important până când sunt respectate condiţiile echilibrului Gibbbs-Donnan (fenomen de membrană Hamburger). Astfel, aproape toată cantitatea de bicarbonaţi din sânge, incluzând şi pe cei plasmatici, provine prin sinteză intraeritrocitară. Bicarbonaţii rezultaţi se găsesc sub formă de CO_3HNa în plasmă şi de CO_3HK în hematii, cei plasmatici reprezentând rezerva alcalină (a se vedea fenomenul Hamburger la capitolul de sânge).

Formarea de HCO_3^- şi Cl^- în celulă este însoţită de o creştere a osmolarităţii hematiei de la 3 la 4 mOsm/l de hematii, modificând presiunea osmotică de la 75 la 100 cmH_20. Ca urmare, volumul hematiei creşte cu aproape 1% în capilarele sistemice.

Reacţiile descrise se derulează în sens invers atunci când sângele traversează plămânul. Cea mai mare parte a CO_2 care este eliminat în aerul alveolor provine din bicarbonaţi, iar restul, din CO_2 dizolvat sau legat de Hb.

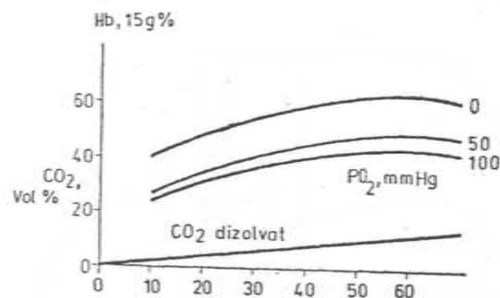


Fig. 8.41. Curba de disociere a bioxidului de carbon.

În sânge, CO_2 se găsește și sub formă de **carbamați**. Concentrația acestei forme variază în sângele arterial (0,4 mmol/l) față de sângele venos (0,6 mmol/l în repaus și 1,2 mmol/l în cazul desaturării complete).

Radicalii carbamați se formează prin fixarea directă a CO_2 molecular la nivelul terminației NH_2– a lanțului de Hb și de proteinele plasmatice: Hb–NH–COO^-, cu eliberarea unei cantități însemnate de H^+ (1,5 mmol H^+ pentru fiecare mmol de CO_2 fixat).

Sinteza acestor compuși este direct proporțională cu pH și cu gradul de desaturare și este scăzută de către 2,3-DPG, fiind independentă de PCO_2.

8.6.2.3. Curba de disociere a CO_2 sanguin

Reprezintă rezultanta curbelor pentru cele patru forme de transport al CO_2 și prezintă o serie de caracteristici. Astfel, curba nu atinge un platou; conținutul sângelui în CO_2 crește pe măsură ce crește PCO_2 în sânge. Disocierea CO_2 în funcție de PO_2 este prezentată în fig. 8.41. Conținutul sanguin în CO_2 nu se poate exprima în procente față de saturația totală, deoarece pe curbă nu poate fi precizat un „punct de saturație totală".

Disocierea și eliberarea bioxidului de carbon la nivel pulmonar este favorizată atât de diferența de presiune parțială a CO_2, mai mare în sânge decât în alveole, cât și de presiunea parțială mare a O_2, care duce la formare de oxihemoglobină acidă. Între O_2 și CO_2 există o interdependență în raport de presiunea lor parțială. Cele două gaze se dislocă reciproc: la nivel tisular, presiunea parțială crescută a CO_2 favorizează acidifierea și eliberarea O_2 (efect Bohr) iar, la nivelul plămânilor, presiunea parțială crescută a O_2 determină dislocarea CO_2 din combinațiile sale din sânge (efect Haldane).

8.7. RESPIRAȚIA TISULARĂ

Respirația tisulară, ca etapă finalizatoare a funcției respiratorii, constă în schimburile gazoase ce au loc la nivel celular în timpul degradărilor oxidative ale nutrimentelor, cu participarea oxigenului molecular. Difuzând în teritoriul arteriolo-capilar spre celulele beneficiare, oxigenul este consumat în metabolismul oxidativ, iar bioxidul de carbon rezultat va fi preluat și transportat de circulația venoasă de întoarcere, în vederea eliminării sale pe cale pulmonară.

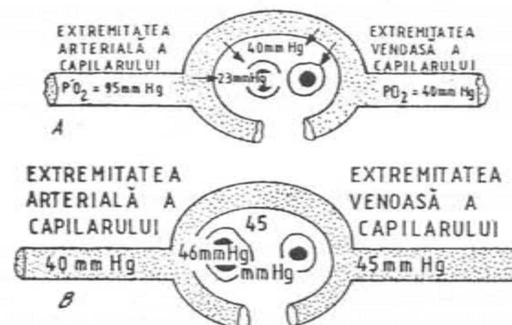


Fig. 8.42. A: Presiunea parțială a oxigenului la nivelul capilarului arterial, al spațiului interstițial și al celulei. *B:* Presiunea parțială a CO_2 în sângele capilar, spațiul interstițial și celulă.

Actul complex al respirației tisulare se realizează cu participarea a două mari categorii de procese. O primă categorie este reprezentată de procesele fizice de difuziune a celor două gaze respiratorii, determinate de gradientele de presiune parțială din sectoarele: capilar, interstițial și celular. Cea de a doua categorie de procese are la bază reacții chimice oxido-reductoare cuplate cu fosforilări oxidative eliberatoare de energie.

Procesele fizice, asemănătoare celor de la nivel pulmonar, constau din difuziunea gazelor respiratorii pe baza diferenței de presiune parțială a acestora și se realizează între sânge și celulele beneficiare prin intermediul lichidului interstițial. În sângele capilar arterial, presiunea parțială a oxigenului (PO_2) este de 95 mmHg, iar a bioxidului de carbon (PCO_2) variază în jurul a 40 mmHg. În lichidul interstițial, care face oficiul de punte între capilare și celulele înconjurătoare, PO_2 este numai de 40 mmHg. Ea depinde de viteza de transport a O_2 din sânge spre țesuturi și de intensitatea proceselor de utilizare a acestuia de către celule. La nivel intracelular, PO_2 este și mai mică, prezentând variații între 5–40 mmHg, cu o valoare medie de 23 mmHg (fig. 8.42). Diferența mare de presiune parțială a O_2 din sânge și celule determină difuziunea rapidă a acestuia din teritoriul arteriolo-capilar la celulele beneficiare. La rândul său, CO_2 rezultat din combustiile celulare prezintă o presiune parțială de 45–46 mmHg la nivel intracelular și interstițial, în timp ce în sângele arterial aceasta este de 40 mmHg. Deși diferența de presiune parțială a CO_2 este doar de 5–6 mmHg, deplasarea acestuia din interstițiu spre capilarul sanguin se realizează exploziv datorită marii sale difuzibilități. În felul acesta, aportul de oxigen este dublat de eliminarea simultană a bioxidului de carbon. Debitul sanguin scăzut și procesele metabolice tisulare intense conduc la o creștere a PCO_2 și, invers, creșterea fluxului de sânge sau scăderea intensității metabolismului celular se însoțesc de reducerea valorilor PCO_2 tisular.

Procesele chimice ale respirației tisulare sunt reprezentate de reacțiile oxido-reductoare cuplate cu cele de fosforilare oxidativă, în vederea combustionării substanțelor nutritive și eliberării de energie necesară diverselor forme de activitate celulară. Procesul de degradare a nutrimentelor la nivelul celulelor vii se realizează pe cale predominant aerobă, cu participarea oxigenului molecular ca factor indispensabil reacțiilor oxido-reductoare. Pentru ca oxidațiile biologice să se desfășoare cu randament energetic maxim, atât substraturile glucidice (monozaharide), protidice (aminoacizi) și lipidice (acizi grași), cât și oxigenul molecular trebuie să se găsească în concentrații suficiente la nivel celular.

8.7.1. ETAPELE RESPIRAȚIEI CELULARE

Respirația celulară se desfășoară în patru etape:

a) degradarea anaerobă a glucozei în citoplasma celulei și oxidarea acizilor grași în mitocondrii;

b) decarboxilarea și oxidarea produșilor intermediari rezultați în ciclul Krebs cu eliberare de CO_2, apă, electroni și H^+;

c) transferul H^+ și electronilor în lanțul transportor de electroni până la O_2 molecular, urmat de eliberarea unor importante cantități de energie liberă;

d) stocarea unei părți din energia produsă în legăturile macroergice ale ATP, ca urmare a fosforilării ADP, cuplată cu transportul de electroni. Ultimele trei etape ale respirației celulare au loc la nivel mitocondrial, în prezența unor cantități adecvate de O_2. Aproape 90% din O_2 consumat de către celule este folosit în reacțiile oxidative mitocondriale eliberatoare ale unor mari cantități de energie. În lipsa oxigenului, metabolizarea nutrimentelor se realizează pe cale anaerobă cu randament energetic redus, de aproximativ 15 ori mai mic decât în aerobioză, necesitând cantități mult mai mari de substraturi energogene. De aceea, deficitul de O_2 poate fi supleat numai pentru scurt timp de glicoliza anaerobă sau de rezervele energetice de ATP și creatinfosfat. Excepție fac doar cartilajele, celulele retiniene și hematiile, prevăzute cu metabolism predominant anaerob. Degradarea glucozei se realizează în acest caz numai până la stadiul de acid piruvic în citoplasma celulară, cu formarea doar a două molecule de ATP. Energia astfel eliberată reprezintă mai puțin de 5% din rezervele energetice ale celulei.

În prezența oxigenului, atât acidul piruvic ca produs final al glicolizei anaerobe, cât și acizii grași și o mare parte din aminoacizi sunt convertiți în acetil coenzimă A (acetil CoA) la nivelul matricei mitocondriale. La rândul său, acetil CoA este degradată în ciclul acizilor tricarboxilici, descris de Krebs, până la stadiul de CO_2, apă și un mare număr (24) de atomi de hidrogen. În timp ce CO_2 difuzează în afara celulei, atomii de hidrogen se combină cu substraturile transportoare de la nivelul crestelor mitocondriale bogate în enzime oxido-reductoare. Acestea sunt dispuse la suprafața crestelor în așa fel încât produsul unei reacții să fie predat enzimei următoare până la stadiul final de combinare a atomilor de hidrogen cu oxigenul molecular. O mare parte din energia eliberată în timpul acestor reacții secvențiale de oxidare și reducere a substraturilor este depozitată în legăturile fosfatice ale ATP, format în paralel, ca urmare a cuplării reacțiilor oxido-reductoare cu cele de fosforilare oxidativă (fig. 8.43).

Dinamica reacțiilor oxido-reductoare este asigurată de participarea dehidrogenazelor și oxidazelor mitocondriale. Oxidarea constând în pierderea de electroni, iar reducerea în câștig de electroni, într-un prim moment are loc eliberarea atomilor de hidrogen de pe substraturi, sub influența dehidrogenazelor din matricea mitocondriilor, dependente de coenzimele nicotinamidice (NAD, NADP) și riboflavinice (FAD, FMN), urmată de oxidarea și disocierea lor în câte un proton de hidrogen și un electron cu ajutorul ubiquinonei (coenzimei Q).

Electronii îndepărtați de pe atomul de hidrogen intră în lanțul transportor de electroni de la nivelul crestelor mitocondriale, deplasându-se până la citocromul a_3 (citocrom oxidază), care se autooxidează cedând doi electroni în vederea activării oxigenului molecular și formării cu H^+ a unei molecule de apă. Secvența citocromilor în lanțul respirator depinde de valoarea potențialului redox, care crește progresiv de la citocromul b spre termenul final al lanțului, citocromul a_3.

Concomitent cu activarea lanțului transportor de electroni de către enzimele oxido-reductoare de la nivelul membranei interne a crestelor mitocondriale, protonii de hidrogen (H^+) sunt pompați de către energia rezultată din reacțiile respective în spațiul dintre membrana internă și cea externă a mitocondriei, creând un gradient de pH și o diferență de potențial electric membranar. Datorită acestui fapt, H^+ se scurg prin membrana internă spre matricea mitocondriei, activând o ATP sintetază membranară formatoare de ATP dintr-o moleculă de ADP și un fosfat anorganic. În felul acesta, energia rezultată din oxidări este folosită la stabilirea unui gradient protonic necesar sintezei de ATP. După Mitchell, fosforilarea oxidativă se datorește fenomenelor chimio-osmotice determinate de pomparea protonilor de hidrogen în afara membranei

interne mitocondriale de către transportul de electroni. Gradientele membranare astfel realizate furnizează energia necesară fosforilării ADP. Mai exact, membrana internă de la nivelul crestelor mitocondriale, fiind impermeabilă la ioni dar permeabilă la protoni, folosește energia liberă a fluxului de electroni ca principală forță de pompare și translocare a H^+ în afara membranei, comportându-se ca o veritabilă pompă de protoni. Distribuția asimetrică a H^+ creează un gradient electro-chimic membranar în citosol, cu sarcini pozitive, acide, la exterior, și negative, alcaline, pe fața internă în matricea mitocondrială, generând un potențial electric de membrană, ce contribuie la forța de translocare a H^+ în afara membranei interne (fig. 8.44).

Conform teoriei cuplării chimio-osmotice a lui Mitchell, protonii de hidrogen (H^+) pompați în afara membranei interne revin datorită gradientului de concentrație în matricea mitocondrială printr-o zonă membranară prevăzută cu două subunități fosforilante (F_0 și F_1) ce proiectează în matrice, cuplate cu o ATPază formatoare de ATP. Localizarea atât a lanțului transportor de electroni, cât și subunităților fosforilante conținătoare de ATPază pe fața internă a membranei mitocondriale asigură pomparea în afară a protonilor de hidrogen (H^+), urmată de sinteza ATP în momentul revenirii lor în matricea mitocondrială. Traversând zona membranară prevăzută cu subunități fosforilante și ATPază (cu rol posibil de canal specific de H^+), protonii de hidrogen se combină cu oxigenul activat în lanțul transportor de electroni la nivelul citocrom oxidazei pentru a forma H_2O și a realiza și sinteza de ATP. Energia eliberată în timpul ranversării fluxului de H^+ favorizează activarea P_i și cuplarea sa cu ADP în vederea formării de ATP. În felul acesta, reacțiile energogene oxido-reductoare se cuplează cu cele de fosforilare oxidativă, generând ATP necesar diverselor forme de activitate celulară. Dacă membrana internă devine permeabilă, atunci protonii generați în cursul

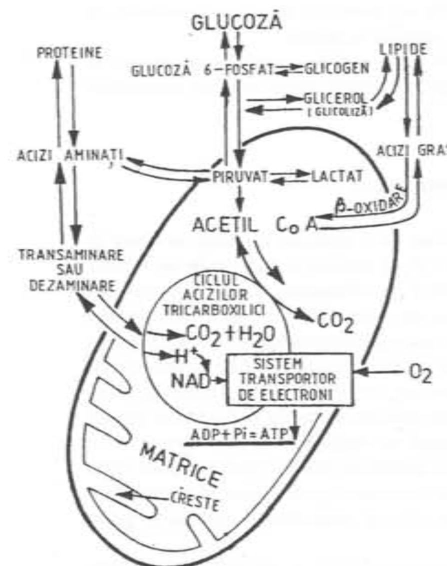


Fig. 8.43. Oxidările biologice mitocondriale.

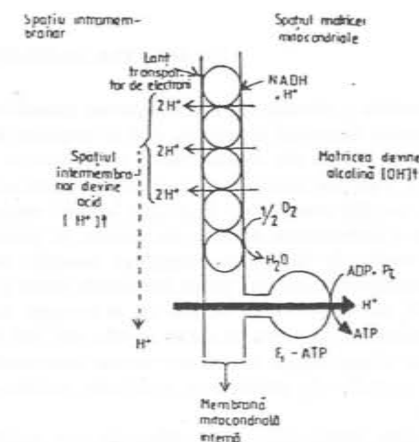


Fig. 8.44. Fenomenele chimio-osmotice mitocondriale.

transportului electronilor se scurg înapoi în matricea mitocondriei, împiedicând formarea gradientului necesar fosforilării. Acesta este cazul decuplanţilor fosforilării oxidative de tipul 2,4-dinitrofenolului, care, fiind acizi slabi, transportă protonii din citosol în matrice, compromiţând sinteza de ATP.

Cum din activarea fiecărui atom de oxigen rezultă trei molecule de ATP, randamentul reacţiilor oxido-reductoare cuplate cu cele de fosforilare oxidativă este de 36 de molecule de ATP pe mol gram de glucoză.

Implicaţii funcţionale. Ca principală „monedă" energetică, ATP se formează şi se consumă în permanenţă, oferind 12 000 de calorii în condiţii fiziologice de degradare. Utilizat în scop energetic, plastic şi funcţional, ATP asigură energia necesară transportului activ membranar, conducerii nervoase, contracţiei musculare, secreţiilor glandulare, sintezei de componente celulare, creşterii etc. Numai transportul activ necesar absorbţiei şi menţinerii gradientelor electro-chimice membranare consumă până la 25% din ATP celular.

Consumul de O_2, capabil să satisfacă nevoile energetice ale organismului uman în condiţii bazale, de repaus, este de aproximativ 250 ml/min. Cantitatea de CO_2 formată în aceste condiţii variază în jurul a 200 ml/min. Raportul între bioxidul de carbon eliberat şi oxigenul consumat poartă numele de coeficient respirator. În condiţiile unei alimentaţii mixte, coeficientul respirator este de 0,85 $\left(\frac{200}{250}\right)$. El diferă în funcţie de regimul alimentar, fiind egal cu 1 când predomină hidrocarburile în alimentaţie, cu 0,7 în cazul lipidelor şi 0,8 pentru proteine.

Consumul de oxigen la nivel tisular diferă de la un organ la altul în funcţie de vârstă, starea de repaus sau de activitate, intensitatea şi durata efortului, gradul de adaptare la solicitările fizice, psihice, termice, ambientale etc. În general, consumul de oxigen este mult mai ridicat la nivelul miocardului, substanţei cenuşii cerebrale, ficatului şi rinichiului decât în cazul altor ţesuturi şi organe. Creierul, de exemplu, deşi reprezintă 2,5% din greutatea corporală, consumă aproximativ 25% din cantitatea de oxigen consumată de organism în unitatea de timp. De aici, sensibilitatea deosebită a acestuia la anoxie.

Rezervele de oxigen ale organismului fiind modeste (750–800 ml O_2), asigură supravieţuirea în condiţii anoxice în jurul a trei minute. Cât priveşte oxigenul fixat pe mioglobină, acesta satisface necesităţile metabolismului oxidativ doar câteva secunde.

8.7.2. DOZAREA GAZELOR RESPIRATORII

Intensitatea şi eficienţa schimburilor gazoase pulmonare şi tisulare pot fi apreciate în funcţie nu numai de valoarea testelor funcţionale ventilatorii, ci şi de conţinutul în O_2 şi CO_2 al sângelui şi probelor de aer expirat.

Dozarea gazelor din sângele venos sau arterial se realizează fie volumetric, cu una din tehnicile clasice (Van Slyke sau Barcroft), fie cu ajutorul metodei oximetrice sau polarografice cu electrozi de platină sau sticlă, specifici determinării O_2 şi CO_2. În cazul metodei oximetrice, determinarea O_2 se poate realiza direct dintr-o mică cantitate de sânge sau indirect, cu ajutorul unei celule fotoelectrice fixate pe faţa dorsală a lobului urechii. În funcţie de intensitatea absorbţiei unui fascicul luminos de către oxihemoglobină, dozările polarografice moderne permit determinări rapide şi de mare precizie în funcţie de presiunea parţială a O_2 şi CO_2 din sânge. Pentru dozarea O_2, de exemplu, se utilizează un electrod de platină imersat într-o soluţie tampon prin care trece un curent electric slab (0,6 volţi). O membrană semipermeabilă separă proba de sânge de soluţia tampon în care este imersat electrodul. Fluxul curentului electric fiind proporţional cu presiunea parţială a O_2 difuzat prin membrana semipermeabilă, reflectă concentraţia acestuia în proba respectivă.

În cazul dozării CO_2, gazul difuzează prin membrana semipermeabilă a electrodului de sticlă, modificând pH-ul soluţiei tampon. Calibrarea şi conversia pH-ului în volume de CO_2 permit stabilirea concentraţiei gazului respectiv.

Pentru dozarea gazelor din aerul expirat se utilizează fie una din metodele gazometrice clasice, folosind o soluţie concentrată de KOH ca absorbant al CO_2 şi o soluţie de pirogalol care reţine O_2 (metoda Haldane), fie una din tehnicile moderne bazate pe principiul termoconductibilităţii electrice a gazelor respiratorii (analizoare de gaze tip Spirolit etc.).

Determinarea difuziunii pulmonare a gazelor se apreciază în funcţie de măsurarea factorului de transfer alveolo-capilar utilizând monoxidul de carbon (CO) drept gaz test. Se poate folosi metoda respiraţiei unice sau în regim stabil a amestecului gazos CO + He (heliu).

Detaliile tehnice aparţin explorărilor funcţionale respiratorii de specialitate.

Explorarea globală a schimburilor gazoase necesită determinarea atât a cantităţii de O_2 prelevate din sângele care perfuzează capilarele pulmonare din aerul inspirat, dublate de CO_2 extras din sânge şi eliminat prin ventilaţie în mediul ambiant, cât şi a presiunilor parţiale ale O_2 şi CO_2 în sângele arterial. Ambii parametri trebuie determinaţi în condiţii de repaus şi, dacă este necesar, şi de efort.

8.8. REGLAREA RESPIRAŢIEI

Schimburile gazoase între organism şi aerul atmosferic asigură concentraţia normală a oxigenului şi bioxidului de carbon din sângele arterial, deşi consumul primului şi formarea celui de al doilea prezintă mari variaţii fiziologice. Faptul se datoreşte controlului şi adaptării permanente a ventilaţiei pulmonare la necesităţile variabile ale respiraţiei prin modificarea frecvenţei şi amplitudinii respiratorii. Sistemul de monitorizare, reglare şi control al funcţiei ventilatorii pulmonare are la bază participarea a trei principale componente:

- senzori care recepţionează şi transmit informaţii specifice (chimice, mecanice, termice) la centrii reglatori;
- centri respiratori de integrare şi elaborare a reacţiilor adaptative ventilatorii;
- efectori musculari, reprezentaţi de muşchii inspiratori şi expiratori.

Elementele de bază ale sistemului de autoreglare şi control al respiraţiei sunt incluse în fig. 8.45. Ele constituie un sistem biocibernetic autoreglat prin reacţii de *feed-back* negativ şi pozitiv, ce funcţionează după principiul conexiunii inverse.

În ansamblu, factorii de reglare şi adaptare a respiraţiei la necesităţile variabile ale schimburilor gazoase sunt de două feluri – nervoşi şi umorali. Primii asigură activitatea ritmică ventilatorie şi ajustarea ei pe cale reflexă sau voluntară, în funcţie de concentraţia gazelor sanguine, iar ceilalţi întreţin excitabilitatea variabilă a centrilor respiratori.

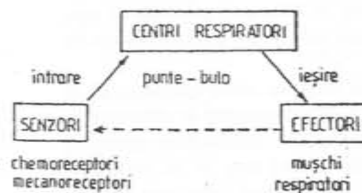


Fig. 8.45. Elementele de bază ale autoreglării respiraţiei.

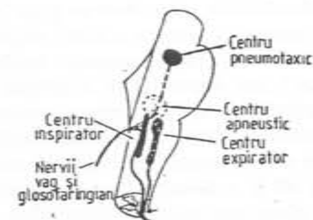


Fig. 8.46. Repartiţia centrilor respiratori bulbo-protuberanţiali.

8.8.1. REGLAREA NERVOASĂ

Reglarea nervoasă se realizează cu participarea obligatorie a centrilor respiratori bulbo-pontini din formaţiunea reticulată a trunchiului cerebral. Tehnicile uzuale de ablaţie, stimulare şi întreţinere a activităţii electrice neuronale din anumite zone ale trunchiului cerebral au evidenţiat existenţa a două categorii de centri implicaţi în reglarea respiraţiei. O primă categorie este reprezentată de centrii respiratori intrinseci indispensabili funcţiei ventilatorii. Aceştia au sediul bulbar, în cazul centrilor inspiratori şi expiratori propriu-zişi, şi pontin, în cazul centrului pneumotaxic (fig. 8.46).

Cea de a doua categorie de centri o constituie centrii respiratori auxiliari, care, deşi îndeplinesc alte funcţii, influenţează tonusul şi activitatea ritmică a centrilor respiratori intrinseci. Din această a doua categorie fac parte centrii vasomotori bulbari, termoreglatori hipotalamici, modulatori din cerebel, precum şi centrii voliţionali corticali. Cercetările experimentale privind organizarea funcţională a centrilor respiratori intrinseci au precizat că nu există un centru bine delimitat anatomic, ci populaţii neuronale interconectate funcţional. Frecvenţa diferită de descărcări ale potenţialelor de acţiune din timpul inspirului şi expirului la nivelul acestor complexe neuronale a determinat împărţirea lor în neuroni inspiratori şi expiratori. Aceştia sunt situaţi bilateral în porţiunea dorsală a bulbului, în cazul centrilor inspiratori, şi în partea lui ventro-laterală, în cazul centrilor expiratori.

Grupul neuronilor dorsali care intră în componenţa centrilor inspiratori se întinde de-a lungul formaţiunii reticulate bulbare, cuprinzând şi nucleul tractusului solitar, la nivelul căruia converg fibrele senzitive ale nervilor vag şi glosofaringian. Prin intermediul acestora, centrii inspiratori primesc informaţii chemo- şi mecanoreceptoare din plămâni şi alte zone receptoare, cu rol reglator asupra tonusului şi activităţii lor ritmice. Stimularea electrică a centrilor respiratori dorsali determină – prin intermediul căii bulbo-spinale – excitarea neuronilor motori ai frenicului şi intercostalilor externi, urmată de contracţia muşchilor respiratori. Ritmul bazal al respiraţiei este, de altfel, generat de către grupul neuronilor dorsali. Funcţionând ca veritabili oscilatori, aceştia continuă să emită descărcări ritmice şi după secţionarea atât supra- şi subiacentă bulbară, cât şi a nervilor care ajung la bulb.

S-a demonstrat, astfel, automatismul centrilor respiratori bulbari, infirmând conceptul mai vechi, după care activitatea ritmică a acestora ar fi întreţinută de aferenţele plecate de la nivelul zonelor reflexogene. Ritmul intrinsec al centrilor inspiratori are la bază apariţia unor potenţiale de acţiune de amplitudine crescândă, cu durată de câteva secunde, determinând producerea „în pantă sau rampă" a contracţiei muşchilor inspiratori (diafragm, intercostali externi etc.), urmată de încetarea descărcărilor şi revenirea la tonusul iniţial al musculaturii.

Descărcările „în pantă" pot fi întrerupte prematur de impulsurile inhibitoare sosite fie de la centrul pneumotaxic, fie de la nervii vag şi glosofaringian prin nucleul tractusului solitar din imediata vecinătate a ariei inspiratorii.

Grupul neuronilor respiratori ventrali situat anterior şi lateral celui dorsal face parte, de asemenea, din formaţiunea reticulată bulbară, extinzându-se până la nivelul nucleilor ambiguu şi retroambiguu. Funcţiile centrilor ventrali din bulb diferă însă de ale celor dorsali prin faptul că sunt inactivi în timpul respiraţiei normale şi intră în rezonanţă cu centrii inspiratori dorsali numai când aceştia devin hiperactivi. Excitarea electrică a neuronilor ventrali produce în majoritatea cazurilor efortul de expiraţie, în timp ce unii prelungesc inspirul. În general predomină expirul asupra inspirului, mai ales în condiţiile hiperventilaţiei pulmonare. La producerea expirului participă şi neuronii bulbo-spinali expiratori proiectaţi de nucleul retroambiguu spre motoneuronii muşchilor abdominali şi intercostali interni.

Spre deosebire de centrii respiratori bulbari, a căror activitate fazică asigură producerea inspiraţiei şi expiraţiei, centrul pneumotaxic din treimea superioară a punţii deţine un rol secundar, de limitare a duratei inspirului. Situat dorsal la nivelul nucleului parabrahial pontin, acesta descarcă impulsuri inhibitoare la nivelul centrului inspirator, determinând întreruperea inspirului. Printr-un astfel de mecanism, stimulii pneumotaxici puternici scurtează timpul de instalare „în pantă" a inspirului şi cresc frecvenţa respiratorie.

Descărcările pneumotaxice slabe, din contră, cresc durata inspirului şi scad ritmul respirator la câteva respiraţii pe minut. Efecte inverse, de alungire a inspirului, exercită centrul apneustic din treimea inferioară a punţii. Stimularea acestuia provoacă fenomenul de apneuză (alungirea inspiraţiei), întrerupt de scurte sforţări expiratorii (*gasps*) la animalul cu nervii vagi secţionaţi şi legăturile nervoase dintre centrii inspiratori bulbari şi centrul pneumotaxic întrerupte. Prezenţa centrului apneustic nu este unanim admisă, apneuza fiind pusă de unii autori (Mountcastle, 1974) pe seama facilitării centrului inspirator de către sistemul reticulat activator.

În afara centrului pneumotaxic, limitarea inspiraţiei este realizată şi de către semnalele plecate de la nivelul plămânilor destinşi maximal la sfârşitului inspirului. Distensia parenchimului pulmonar, activând receptorii de întindere, determină pe cale aferentă vagală încetarea inspirului şi declanşarea expirului, denumit reflexul de inflaţie Hering-Breuer. Acest reflex reduce durata inspirului şi creşte frecvenţa respiraţiei, ca şi în cazul semnalelor emise de centrul pneumotaxic. La om, reflexul Hering-Breuer se produce numai când volumul ventilator curent depăşeşte 1 litru. De aceea, el pare a fi mai curând un reflex de apărare şi prevenire a distensiei pulmonare exagerate, decât un mijloc de autoreglare şi control al ventilaţiei.

La baza sa stau reacţii cibernetice de sens invers, produse de distensia şi colabarea plămânilor. În timp ce distensia plămânilor provoacă oprirea inspirului şi declanşarea expirului (reflexul inhibitoinspirator), colabarea bruscă a ţesutului pulmonar determină producerea inspirului (reflexul excitoinspirator). În comparaţie cu reflexul inhibitoinspirator, cel excitoinspirator este mai puţin important din punct de vedere fiziologic. Acesta din urmă acţionează mai mult în condiţii patologice de deflaţie pulmonară forţată (pneumotorax). În afara receptorilor de întindere, la oprirea inspiraţiei şi declanşarea expiraţiei realizate de reflexul Hering-Breuer participă în oarecare măsură şi receptorii juxtacapilari (receptori J) şi de iritaţie (receptori I). Aceştia deţin un rol important în dispneea produsă de reacţiile inflamatorii locale, embolii, edemul pulmonar etc. Numeroase alte teritorii receptoare influenţează pe cale neuro-reflexă ventilaţia pulmonară, începând cu zonele reflexogene – sino-carotidiană şi endocardo-aortică – şi sfârşind cu suprafeţele exteroceptivă cutanată şi proprioceptivă musculară. Creşterea presiunii sanguine, de exemplu, la nivelul vaselor mari de la baza inimii, reduce amplitudinea şi frecvenţa respiraţiilor, iar hipotensiunea determină reacţii ventilatorii inverse. Excitarea receptorilor cutanaţi şi căilor aeriene superioare provoacă, de asemenea, reacţii neuro-reflexe respiratorii, predominant inhibitoare, înseşi impulsurile aferente plecate de la nivelul receptorilor de întindere (fusuri neuro-musculare şi corpusculi tendinoşi Golgi) ai muşchilor inspiratori şi expiratori pot modifica excitabilitatea reflexă a centrilor respiratori. Fusurile neuro-musculare având rolul de a compara contracţia obţinută cu cea comandată, excitarea lor măreşte în cazul respiraţiei forţa de contracţie a muşchilor intercostali prin intermediul centrilor respiratori. Un loc aparte în reglarea respiraţiei deţin reflexele chemoreceptive. Acestea, fiind declanşate de modificări ale gazelor sanguine, vor fi prezentate după o scurtă trecere în revistă a factorilor umorali de autoreglare şi control al funcţiei respiratorii.

8.8.2. REGLAREA UMORALĂ

Reglarea umorală asigură atât automatismul centrilor respiratori, cât şi controlul activităţii ritmice a acestora. Principalii factori de autoreglare umorală a respiraţiei sunt reprezentaţi de concentraţia bioxidului de carbon, oxigenului şi ionilor de hidrogen din sângele arterial. Aceştia acţionează direct asupra ariilor chemosensibile ale centrilor respiratori şi indirect, prin intermediul zonelor reflexogene periferice. Prin acţiunea directă, excesul de bioxid de carbon şi ioni de hidrogen determină excitarea centrilor respiratori, activarea căilor nervoase aferente şi intensificarea activităţii contractile a muşchilor inspiratori şi expiratori, în vederea îndepărtării excesului creat cu ajutorul ventilaţiei crescute. La rândul său, oxigenul influenţează indirect reactivitatea centrilor respiratori. Scăderea acestuia în sângele arterial sub valorile normale excită chemoreceptorii zonelor reflexogene, activând transmiterea de semnale reglatoare la centrii respiratori.

8.8.2.1. Controlul chemoreceptor central

Efectul stimulant al bioxidului de carbon asupra centrilor respiratori a fost demonstrat de Frédérique (1902), prin tehnica circulației încrucișate, și confirmat de Heymans (1928) pe animale cu capul izolat, din punct de vedere vascular, de trunchi. Creșterea bioxidului de carbon în sângele de perfuzie a capului astfel izolat (cu legăturile nervoase dintre cap și trunchi păstrate) determină hiperventilație pulmonară, ca urmare a creșterii excitabilității centrilor respiratori. Efecte similare au fost constatate de către Haldane (1905) la om. Crescând concentrația bioxidului de carbon în aerul alveolar doar cu 0,2%, autorul sus-citat a obținut dublarea ventilației pulmonare. Efectele stimulante, producându-se și în cazul perfuzării ventriculului al IV-lea cu o soluție bogată în bioxid de carbon, pledau pentru acțiunea directă a acestuia asupra centrilor respiratori. Pe aceste baze experimentale s-a atribuit bioxidului de carbon rolul de veritabil „hormon respirator" (fig. 8.47).

Aria chemosensibilă la variațiile bioxidului de carbon și hidrogen ionilor din sânge și lichidul cefalorahidian (LCR) este dispusă bilateral, la câțiva microni sub suprafața ventrală a bulbului. Excitarea ei intensifică atât ritmul de descărcare a impulsurilor generate de centrii inspiratori, cât și intensitatea acestora. La rândul lor, ionii de hidrogen reprezintă, de fapt, stimulul primar al neuronilor respiratori chemosensibili. Deși hidrogen ionii nu străbat cu ușurință bariera hemato-encefalică, în prezent se admite că efectele stimulante ale bioxidului de carbon sunt indirecte. Ele se realizează prin intermediul acidului carbonic format și disociat în ioni de hidrogen și bicarbonat la nivelul ariei chemosensibile. Răspunsul puternic al acesteia la concentrația crescută a hidrogenilor din sânge sau LCR scade în orele și zilele următoare, datorită tamponării lor de către ionii de bicarbonat rezultați din disocierea acidului carbonic. De aceea, creșterea bioxidului de carbon în sânge are un puternic efect stimulant acut asupra respirației, urmat de efecte mai slabe ulterioare. Crescând frecvența și amplitudinea respirațiilor, bioxidul de carbon asigură mecanismul de *feed-back* necesar reglării concentrației sale normale în întregul organism. Astfel, centrii respiratori fac oficiul „unui adevărat reostat al bioxidului de carbon".

8.8.2.2. Controlul chemoreceptor periferic

În afara chemoreceptorilor centrali, un rol important în reglarea umorală a respirației revine zonelor chemosensibile periferice. Acestea transmit semnale centrilor respiratori pentru a ajusta reglarea ventilației la necesitățile variabile ale organismului în oxigen, bioxid de carbon și ioni de hidrogen. Chemoreceptorii periferici sunt prezenți în pereții arterelor mari din segmentul vascular de înaltă presiune, făcând oficiul de zone receptoare indispensabile atât reglării cardio-vasculare, cât și respiratorii (fig. 8.48). Este vorba de chemoreceptorii corpusculului carotidian și arcului aortic, de la nivelul cărora impulsurile aferente ajung pe calea nervilor glosofaringian și vag la nucleul tractusului solitar și centrii inspiratori bulbari.

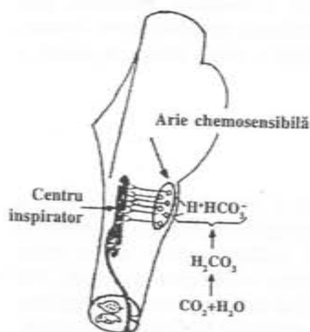


Fig. 8.47. Influența CO_2 asupra ariei chemosensiile respiratorii.

Excitantul fiziologic al zonelor chemosensibile sino-carotidiană și endocardo-aortică este reprezentat de scăderea concentrației oxigenului din sângele arterial. Ritmul descărcărilor nervului carotidian crește considerabil când presiunea parțială a oxigenului arterial scade intre 60 și 30 mmHg. Denervarea zonelor carotidiene abolește răspunsul hiperventilator produs de hipoxie și prelungește durata apneei voluntare. Pe această bază s-a sugerat că impulsurile plecate de la chemoreceptorii carotidieni contribuie la determinarea punctului de întrerupere a continuității (*breaking point*) și la reluarea impusă a respirației oprite voluntar. Sensibilitatea la hipoxie a chemoreceptorilor periferici scade cu timpul, mai ales când stimulul hipoxic este cronic, ca în cazul adaptării la altitudine.

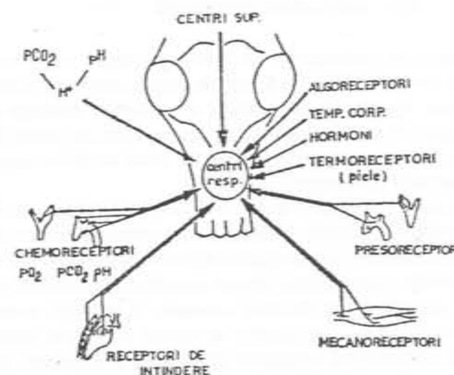


Fig. 8.48. Factorii neuro-umorali de reglare a respirației.

Chemoreceptorii sino-carotidieni și aortici sunt stimulați în mai mică măsură și de creșterea presiunii parțiale a bioxidului de carbon și ionilor de hidrogen, dublată de scăderea pH-ului sanguin. Mecanismul traducerii stimulilor chimici în potențiale de acțiune la nivelul chemoreceptorilor periferici nu este încă elucidat. La rândul său, răspunsul ventilator produs de scăderea pH-ului este greu de separat de cel cauzat de creșterea bioxidului de carbon.

În comparație cu reglarea centrală a respirației de către concentrația crescută a bioxidului de carbon și hidrogenilor din sânge, cea periferică dependentă de scăderea oxigenului arterial este mai puțin importantă în condiții normale. Ponderea sa crește în stările patologice de cauză respiratorie (pneumonie, emfizem etc.) datorită alterării schimburilor gazoase la nivel alveolo-capilar.

În timpul efortului fizic, utilizarea oxigenului și formarea bioxidului de carbon pot crește de 15–20 de ori. Ventilația pulmonară crește proporțional cu intensitatea proceselor metabolice, asigurând concentrația mai mult sau mai puțin constantă a oxigenului, bioxidului de carbon și hidrogenilor din sânge. Faptul se datorește stimulării centrilor respiratori de către reflexele chemoreceptive. pe de o parte, și de impulsurile plecate de la nivelul cortexului cerebral motor, pe de alta.

8.8.3. ALTE REFLEXE CARE AFECTEAZĂ RESPIRAȚIA

Deși excitarea oricărui nerv senzitiv produce modificări tranzitorii ale respirației, există anumite țesuturi bogate în receptori sensibili la stimuli mecanici, termici, chimici sau dureroși, a căror excitare determină reflexe respiratorii. Asemenea receptori se găsesc mai ales la nivelul căilor respiratorii, în vederea declanșării unor reflexe de apărare sau eliminare a agenților nocivi pătrunși în arborele traheo-bronșic.

Apneea reflexă, de diferite cauze și grade, constă în oprirea respirației, ca mijloc de apărare împotriva pătrunderii în plămân a diverselor substanțe gazoase, lichide sau solide. Apneea fiziologică de deglutiție, de exemplu, previne pătrunderea substanțelor ingerate în timpul faringian al deglutiției. Tipic este însă cazul apneei reflexe produse de inhalarea unor substanțe iritante ale mucoasei traheo-bronșice și însoțită de spasm glotic sau bronșic.

Strănutul este, de asemenea, un reflex de apărare, declanșat prin excitarea receptorilor din căile respiratorii superioare. Impulsurile aferente pornite de la nivelul mucoasei rino-faringiene ajung la bulb pe calea trigemenului, determinând expulzia sub presiune a aerului blocat la nivelul vălului palatului și uvulei, în vederea îndepărtării corpului străin care a declanșat reflexul.

Tusea este un reflex de expir forțat după o inspirație profundă. Inspirul este urmat de apropierea corzilor vocale, închiderea glotei și contracția bruscă a mușchilor expiratori (intercostali interni, abdominali), însoțită de creșterea presiunii intratoracice cu peste 100 mmHg. Ca urmare, corzile vocale și epiglota se deschid, aerul este expulzat cu viteză mare, de până la 280 m/s, antrenând corpul străin din bronhii sau trahee spre exterior.

Reflexul de tuse produs de iritația mecanică sau chimică a căilor respiratorii (laringe, trahee, bronhii) este de o importanță fiziologică deosebită, deoarece duce la eliminarea agentului declanșator și la menținerea liberă a căilor aeriene spre alveolele pulmonare.

8.8.4. CONTROLUL VOLUNTAR AL RESPIRAȚIEI

În afara reglării reflexe bulbo-pontine, respirația este influențată de numeroase formațiuni nervoase supraiacente, care, acționând direct sau prin intermediul centrilor respiratori, integrează funcția respiratorie în cadrul diverselor activități comportamentale complexe. Dintre formațiunile suprapontine care participă la controlul și reglarea respirației fac parte hipotalamusul, sistemul limbic și îndeosebi scoarța cerebrală.

În cazul hipotalamusului, căile nervoase dintre acesta și centrii respiratori bulbo-pontini stau la baza integrării și participării funcției respiratorii la procesele de termoreglare. La animalele cu blană, de exemplu, lipsite de glande sudorale, supraîncălzirea determină binecunoscuta polipnee termică. Prin mecanisme hipotalamice similare se produc modificările respiratorii de efort și stările febrile la om.

Sistemul limbic implicat în stările afectiv-emoționale influențează, de asemenea, activitatea respiratorie în unele stări comportamentale. Frica și furia, de pildă, cresc ventilația, punând organismul în condiții mai bune de apărare sau fugă, iar emoțiile pozitive produc hiperpnee precedată de apnee de scurtă durată. Realizarea inspirurilor forțat și scurt din timpul adulmecării este un alt exemplu de influențare a respirației de către nucleii olfactivi și sistemul limbic.

La rândul său, scoarța cerebrală și îndeosebi cortexul motor și premotor posedă capacitatea de a modifica voluntar respirația pe perioade scurte de timp. Atât apneea, cât și hiperpneea voluntară sunt limitate de apariția unor dereglări metabolice, care impun cu necesitate reluarea respirației. Hiperventilația voluntară poate continua până la instalarea alcalozei respiratorii și manifestărilor tetanice determinate de eliminarea excesivă a bioxidului de carbon. În cazul apneei voluntare, durata depinde de motivație, volumul pulmonar și tensiunea alveolară a gazelor la începutul apneei. Atingerea momentului când oprirea respirației nu mai poate continua (*breaking point*) este condiționată de presiunea parțială a bioxidului de carbon și oxigen din sânge. În general, reluarea respirației are loc când presiunea parțială a bioxidului de carbon crește la 50 mmHg, iar cea a oxigenului scade la 70 mmHg. Printr-o hiperventilație, prealabilă în oxigen pur, durata apneei voluntare poate fi prelungită de la 2–4 minute la 5–6 minute sau mai mult. La majoritatea subiecților apneea nu poate fi menținută până la starea de inconștiență.

Influențarea voluntară a stereotipului (*pattern*) respirator deține o importanță fundamentală în realizarea unor activități specific umane, cum sunt vorbitul, cântatul vocal sau instrumental, în care respirația este controlată în mod predominant de scoarța cerebrală.

Vorbirea este posibilă datorită corzilor vocale prevăzute cu capacitatea de a vibra și emite sunete când sunt străbătute de un curent de aer sub presiune. Sunetele sunt apoi modulate și prelucrate cu ajutorul limbii și buzelor în camera de rezonanță buco-faringo-laringiană aparținând tractului supravocal. În cazul instrumentelor de suflat, anumite segmente ale acestora vibrează la trecerea coloanei de aer expirat. Presiunea subglotică, eficientă pentru a se putea vorbi sau cânta dintr-un instrument de suflat, rezultă din însumarea forțelor de retracție elastică a plămânilor și cuștii toracice, cu contracția activă a musculaturii expiratorii și relaxarea mușchilor inspiratori. Înregistrările electromiografice au precizat că în timpul vorbirii, la volume pulmonare mari, este mai activă musculatura inspiratorie și că, pe măsură ce acestea scad, crește activitatea electrică a mușchilor expiratori. Modificările respiratorii din timpul vorbirii sau cântatului constau din inspirații rapide, urmate de expirații prelungite și dublate de impulsuri nervoase care ajung la mușchii laringelui, faringelui, pereților bucali și feței în general. Pentru realizarea unor performanțe adecvate, toți mușchii care iau parte la actul vorbirii sau cântatului trebuie să se contracte într-un anumit timp, cu o anumită intensitate și într-o anumită secvență.

Aceasta presupune multiple integrări ce sunt realizate prin mecanisme de *feed-back*, cu participarea căilor nervoase: auditivă, proprioceptivă, tactilă etc., inclusiv ventilatorie. Elaborarea comenzilor reflexe și voluntare precis programate și secvențializate este rezultatul controlului și reglajului nervos cortico-subcortical. Întregind reglarea reflexă cu componenta voluntară, scoarța cerebrală face posibilă efectuarea unor acte comportamentale de mare complexitate în timpul și cu participarea determinantă a ventilației pulmonare. În felul acesta, respirația îndeplinește nu numai funcții vegetative (metabolice), ci și somatice (comportamentale).

8.8.5. ROLUL CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

La rândul lor, căile respiratorii superioare dețin un rol important în producerea apneelor din somn. Constituind calea comună a tractusurilor digestiv, respirator și fonator, structura anatomică a acestuia este adaptată funcțiilor sale multiple. Segmentul faringian al căilor respiratorii superioare fiind colababil, realizează o coordonare complexă a activității musculare, buco-faringo-laringiene, care asigură rolul triplu (digestiv, respirator și fonator) al acestora. Echilibrul dinamic dintre presiunea hipofaringiană, ca forță de îngustare a faringelui, și activitatea mușchilor dilatatori ai acestuia (tensorul vălului palatului, genioglosul, geniohioidianul, stiloglosul și cricoaritenoidianul posterior) este determinant în asigurarea permeabilității căilor respiratorii superioare și funcției ventilatorii. La acestea se adaugă activitatea mușchilor constrictori ai căilor aeriene superioare (ridicătorul vălului palatului, constrictorii faringelui, cricoaritenoidienii laterali, tiroaritenoidianul adductor al corzilor vocale), complianța regională, hipertrofiile adeno-amigdaliene, anomaliile anatomice, precum și simpla trecere de la poziție ortostatică la cea de clinostatism nocturn.

Colapsul și obstruarea căii aeriene superioare din timpul somnului duc la instalarea hipoxemiei produse de apneele sau hipopneele obstructive. Acestea produc deteriorarea calității somnului, însoțită de o gamă variată de fenomene morbide asociate, al căror ansamblu constituie sindromul apneelor obstructive din somn (SAOS). Identificarea acestora necesită explorarea funcțională a ventilației pulmonare și a somnului cu ajutorul înregistrărilor simultane poligrafice (ventilatorii, EEG, EKG, EMG, EOG, oximetrice).

Studiile polisomnografice efectuate în ultimii 15 ani au precizat că există trei tipuri de apnee: obstructive (periferice), centrale și mixte.

Apneele obstructive din timpul somnului sunt reprezentate de oprirea tranzitorie a fluxului aerian, cu persistența mișcărilor respiratorii toraco-abdominale. Fenomenele obstructive rezultate se manifestă sub formă de apnee sau hipopnee cu frecvențe și durate variabile. Apneele au fost definite ca fenomene de oprire a fluxului aerian, cu durata mai mare de 10 secunde. Hipopneele realizează reducerea cu 50% a mișcărilor respiratorii, cu durata de cel puțin 10 secunde, însoțite de scăderea saturației arteriale în O_2 cu minimum 4%. Numărul variabil de apnee din timpul unei ore de somn a impus introducerea noțiunii de indice de apnee sau hipopnee (IAH). Calculul acestuia se realizează după formula:

IAH = Numărul de apnee sau hipopnee/Durata somnului în minute × 60.

Astfel, s-a ajuns la definirea SAOS ca sindrom caracterizat de perioade de apnee sau hipopnee nocturnă, însoțite de efort costo-diafragmatic, sforăit, hipoventilație pulmonară și desaturarea oxigenului arterial.

Apneele centrale se caracterizează prin absența simultană atât a fluxului aerian, cât și a mișcărilor respiratorii toracice și abdominale. În comparație cu apneele obstructive, acestea sunt mult mai rare, întâlnindu-se mai ales la vârstnici și nou-născuți. Ele se produc în timpul somnului profund cu unde lente (non-REM) și au la bază alterări ale sistemului nervos central de tip predominant metabolic (hipoxemie).

Apneele mixte rezultă dintr-o componentă centrală urmată de apnee obstructivă, sau invers. Succesiunea lor poate fi stabilită polisomnografic.

Polisomnografia este examenul de certitudine al SAOS, care pune în evidență anomaliile ventilatorii și repercusiunile funcționale cardio-vasculare, musculare, hipoxemice etc. În afara manifestărilor nocturne, SAOS se însoțește de tulburări diurne de memorie, atenție, somnolență, tulburări cardio-vasculare.

8.9. REGLAREA BRONHOMOTRICITĂŢII

Spre deosebire de căile respiratorii traheo-bronşice prevăzute cu inele cartilaginoase incomplete, bronhiolele cu diametrul mai mic de 1,5 mm prezintă sub mucoasă un strat de fibre musculare netede, dispuse circular şi acoperite de fibre elastice şi de ţesut conjunctiv adventiceal de susţinere. Tonusul bazal al fibrelor musculare depinde de echilibrul realizat între factorii nervoşi şi umorali care tind să contracte sau să relaxeze musculatura bronşiolară. Aceasta se găseşte sub controlul permanent al inervaţiei simpatico-parasimpatice şi mediatorilor respectivi, pe de o parte, şi al aminelor biogene (histamină, serotonină), prostaglandinelor, leucotrienelor şi al hormonilor locali şi circulanţi, pe de altă parte.

Reactivitatea căilor aeriene poate fi testată la om prin determinarea modificărilor de rezistenţă la flux produse de inspirul unor doze progresive de substanţe bronhoconstrictoare (acetilcolină, histamină, metacolină). Astmaticii, fiind hiperreactivi, reacţionează prin creşterea rezistenţei căilor aeriene la doze mai mici de astfel de substanţe decât subiecţii normali, ca urmare a creşterii reactivităţii faţă de substanţele bronhoconstrictoare.

8.9.1. REGLAREA NERVOASĂ

Controlul nervos al bronhomotricităţii se realizează atât direct, cât şi reflex, cu punct de plecare la nivelul receptorilor din mucoasa căilor aeriene, prin intermediul fibrelor eferente simpatice, parasimpatice, purinergice şi peptidergice. Rolul principal în reglarea tonusului muscular bronşiolar revine inervaţiei parasimpatice. Fibrele postganglionare simpatice inervează mai mult vasele pulmonare şi glandele submucoase decât musculatura netedă bronşiolară propriu-zisă. Deşi ponderea inervaţiei simpatice a musculaturii bronşice la om nu este deplin stabilită, excitarea acesteia determină efecte bronhodilatatoare, cu participarea noradrenalinei ca substanţă mediatoare. Aceasta stimulează atât receptorii beta-adrenergici din musculatura bronşiolară, determinând bronhodilataţie, cât şi alfa-receptorii adrenergici bronhoconstrictori. Receptorii beta-adrenergici bronhodilatatori sunt sensibili mai ales la izoprenalină şi adrenalina eliberată de glanda medulosuprarenală sau administrată exogen. Unele filete simpatice ajung numai până la nivelul ganglionilor parasimpatici, exercitând efecte modulatoare în sens inhibitor asupra căii eferente vagale postganglionare.

Contrar simpaticului, prevăzut cu proprietăţi predominant dilatatoare, stimularea fibrelor parasimpatice provoacă o puternică bronhoconstricţie, prin intermediul acetilcolinei, ca mediator chimic. Eliberarea acesteia este potenţată de serotonină şi inhibată de noradrenalină şi prostaglandina E_2. Administrarea de substanţe blocante ale receptorilor M-colinergici (muscarinici), cum este atropina, din contră, relaxează bronhiolele, îndepărtând obstrucţia căilor aeriene inferioare de natură colinergică.

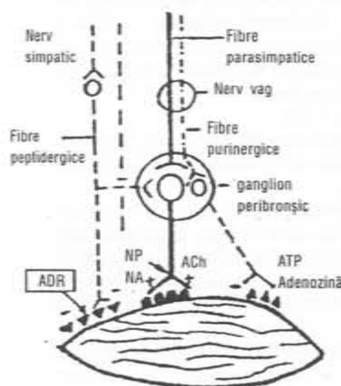


Fig. 8.49. Inervaţia eferentă a musculaturii bronşice.

În ultimii ani s-au pus în evidenţă, la nivelul musculaturii netede bronşiolare, filete nervoase noradrenergice şi noncolinergice, denumite purinergice, de tipul celor prezente la nivel gastro-intestinal (Burnstock, 1982). Excitarea acestora relaxează musculatura bronşică contractată, folosind ca mediator chimic ATP sau adenozina rezultată din degradarea AMP cu ajutorul nucleotidazei. Schema inervaţiei eferente a căilor aeriene este prezentată în fig. 8.49.

Deşi mecanismul de producere a efectelor bronhodilatatoare ale fibrelor purinergice la om este insuficient cunoscut, alterarea acestora pare a fi unul din factorii cauzali ai creşterii reactivităţii căilor aeriene la astmatici. Problema este desigur mai complexă, întrucât

conţinutul în autoanticorpi circulanţi specifici alfa-receptorilor adrenergici creşte în detrimentul celor anti-beta-adrenergici, la bolnavi cu astm bronşic (Fraser şi colab., 1984).

Prezenţa celulelor argirofile aparţinând sistemului APUD la nivelul căilor aeriene, secretoare de substanţă P, VIP, bombezină şi enkefaline (Cutz şi colab., 1981) ridică şi problema unei componente nervoase peptidergice locale, în afara celei purinergice modulatoare.

În timp ce substanţa P şi neurokinina sunt puternic bronhoconstrictoare şi stimulatoare ale secreţiei traheo-bronşice prin mecanismul eliberării de acetilcolină, VIP şi enkefalinele modulează în sens inhibitor efectele stimulării colinergice vagale.

Reglarea neuro-reflexă a tonusului musculaturii bronşice se produce predominant pe cale vagală, ca urmare a excitării receptorilor din submucoasa căilor aeriene şi transmiterii aferente a impulsurilor nociceptive la nucleul dorsal al vagului (fig. 8.50).

Iritaţia căilor respiratorii provocată de diverşi poluanţi determină reflexul de tuse şi bronhoconstricţie printr-un astfel de mecanism, eliberator de acetilcolină de la nivelul fibrelor eferente vagale.

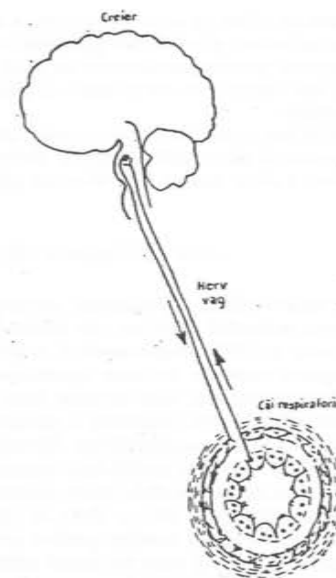


Fig. 8.50. Influenţa stimulării neuroreflexe vagale asupra bronhomotricităţii.

8.9.2. REGLAREA UMORALĂ

Reglarea umorală a bronhomotricităţii este, ca şi cea nervoasă, sub influenţa a două categorii de factori, bronhoconstrictori şi bronhodilatatori. Dintre factorii umorali bronhodilatatori fac parte în primul rând catecolaminele circulante. În timp ce noradrenalina provine în proporţie de până la 90% din terminaţiile nervilor simpatici, adrenalina este secretată de ţesutul glandular medulosuprarenal. Acţionând mai mult asupra beta-receptorilor adrenergici, catecolaminele produc bronhodilataţie şi inhibarea secreţiei de substanţe bronhoconstrictoare de la nivelul mastocitelor, cum sunt histamina, prostaglandinele $F_2\alpha$ şi leucotrienele.

Prin acest mecanism, descărcările simpatico-adrenergice din timpul efortului fizic relaxează musculatura netedă a bronhiolelor, asigurând ventilaţia unor volume crescute de aer. La nivel celular, catecolaminele activează, prin intermediul receptorilor beta-adrenergici, adenilat ciclaza membranară şi sinteza de cAMP, prevăzut cu proprietăţi miorelaxante şi bronhodilatatoare.

La rândul său, cAMP este inactivat de către fosfodiesterază, asupra căreia acţionează în sens inhibitor teofilina şi eufilina. Inhibând inactivarea cAMP de către fosfodiesterază, acestea determină ameliorarea crizelor de astm prin mecanismul acumulării cAMP.

Din substanţele bronhoconstrictoare fac parte histamina, serotonina, SRSA, bradikinina, unele prostaglandine şi leucotriene, tromboxanii şi factorul de agregare plachetară (PAF). Histamina şi serotonina sunt eliberate de la nivelul mastocitelor, mai ales în timpul reacţiilor alergice aerogene produse de unele antigene sau substanţe iritante.

SRSA (*slow reactive substance of anaphylaxis*) este un amestec de leucotriene (LTC_4, LTD_4, LTE_4) bronhoconstrictoare. Acestea rezultă, împreună cu lipoxinele, din degradarea acidului arahidonic membranar de către 5- şi, respectiv, 15-lipoxigenaza. Din acelaşi precursor comun prezent în fosfolipidele membranare se formează, sub influenţa ciclooxigenazei, prostaglandinele A, E, D şi $F_2\alpha$, prostaciclinele şi tromboxanii. Toţi aceşti produşi de metabolizare ai acizilor graşi polinesaturaţi, de tipul acidului arahidonic sau prostanoic, acţionează asupra tonusului muscular bronşiolar, determinând bronhoconstricţie sau bronhodilataţie.

Astfel, în timp ce leucotrienele, tromboxanii și prostaglandinele D și $F_2\alpha$ sunt bronhoconstrictoare, prostaciclinele și prostaglandinele A și E sunt bronhodilatatoare. Concomitent cu influențarea bronhomotricității, o parte din metaboliții lipidici contribuie, prin acțiunea capilarodilatatoare, la producerea exsudatului inflamator și la alterarea activității plachetare. La rândul lor, lipoxinele par implicate în inhibarea activității celulelor *killer*, iar PAF secretat de bazofile, neutrofile și eozinofile participă atât la realizarea bronhoconstricției, cât și a reacției inflamatorii locale.

În general, factorii reglării umorale acționează sinergic cu cei nervoși, prelungind în timp și intensitate proprietățile bronhodilatatoare sau constrictoare ale acestora. Astfel, tonusul bronhomotor este rezultatul interacțiunii unui complex de factori neuro-umorali sistemici și locali. Efectele lor cumulative sau antagonice depind de reactivitatea musculaturii bronșice, densitatea receptorilor specifici și natura excitanților direcți sau reflecși ai căilor aeriene, începând cu substanțele iritante și sfârșind cu diversele alergene, ca factori de agresionare mastocitară și eliberare a substanțelor mediatoare locale. Deficitul de receptori beta-adrenergici, de exemplu, a fost incriminat de unii autori (Szentivanyi, 1968) drept principala cauză a spasmului bronșic la astmatici. Odată cu descoperirea prostaglandinelor, leucotrienelor și lipoxinelor în căile aeriene, s-a constatat că problema bronhomotricității normale și patologice este complexă și prezintă încă suficiente necunoscute.

8.10. FUNCȚIILE NERESPIRATORII ALE PLĂMÂNULUI

Plămânul reprezintă cea mai întinsă membrană biologică datorită suprafeței mari a alveolelor pulmonare, de aproximativ 100–125 m². Mult timp, el a fost considerat ca organ exclusiv respirator. Prin poziția sa de interfață între mediul extern și cel intern, prin bogăția de vase sanguine aparținând circulației sistemice și nutritive, precum și prin diversitatea structurilor celulare, plămânii îndeplinesc o serie de funcții independente de cele respiratorii. Funcțiile nerespiratorii ale plămânilor pot fi grupate în trei mari categorii:

- funcția antitoxică;
- funcția metabolică;
- funcții accesorii de rezervor sanguin, filtru, control volemic etc.

8.10.1. FUNCȚIA ANTITOXICĂ

Plămânul constituie nu numai o barieră împotriva pătrunderii în organism a diverselor substanțe și particule, ci și un organ prin care se pot realiza atât debarasarea de substanțe nocive, cât și introducerea în organism a unor substanțe farmacodinamice. Astfel, funcția antitoxică a plămânului se realizează prin următoarele procese:

- de apărare împotriva agresiunilor aerogene;
- de epurare a substanțelor volatile din sânge;
- de absorbție a plămânului.

Apărarea împotriva agresiunilor aerogene constituie un mecanism de protecție alveolară împotriva unor substanțe particulare, ca: pulberi inerte, agenți microbieni, substanțe antigenice, gaze toxice etc. Protecția alveolară se realizează prin mijloace nespecifice și specifice.

Mijloacele nespecifice de protecție sunt reprezentate prin mecanisme fizice de filtrare și epurare, dublate de mecanisme biochimice.

Mecanisme fizice. Particulele solide pătrunse odată cu aerul inspirat suferă un proces de filtrare aerodinamică, în urma căruia sunt depuse la nivelul mucoaselor nazo-faringiene și traheo-bronșice. În nazo-faringe sunt reținute particulele mai mari de 10 µm, iar cele de 3–10 µm realizează un impact cu mucoasa traheo-bronșică, depunându-se pe aceasta.

Particulele de 1–3 µm pot depăși bariera traheo-bronșică și ajung în alveole, unde se vor depune prin sedimentare.

De la nivelul celor trei segmente – nazo-faringian, traheo-bronșic și alveolar – particulele vor fi eliminate printr-un mecanism de epurare, reprezentat de *sistemul de transport ciliar*, întregit de *sistemul mecanic de transport bronhiolo-alveolar*.

Sistemul de transport ciliar este format din aparatul muco-ciliar, numit elevatorul muco-ciliar, datorită rolului său de îndepărtare a particulelor depuse la suprafața mucoasei. Aceasta conține două tipuri de celule secretoare de mucus: celule epiteliale mucoase și seroase. Secreția lor este bogată în glicoproteine, lizozim și imunoglobuline. La aceasta se adaugă secreția glandelor submucoase. La rândul lor, celulele epiteliale ciliate sunt cele mai numeroase celule ale epiteliului bronșic. Fiecare celulă este formată dintr-un corp bazal și un mare număr de cili ancorați în citoplasma celulară. Deplasarea lor într-o singură direcție se datorește contracției filamentelor microtubulare sub influența energiei furnizate de hidroliza ATP. Mișcarea cililor cu direcția dinspre interior spre exterior face ca mucusul de la suprafața căilor respiratorii să fie îndreptat spre exterior. Viteza de transport a particulelor este de 10–20 mm/min, astfel încât într-o oră se elimină 90% din substanțe.

Tusea și strănutul împreună cu activitatea muco-ciliară asigură o parte din evacuare pe cale aeriană și o parte pe cale digestivă, prin deglutiția secrețiilor.

Sistemul mecanic de transport bronhiolo-alveolar realizează epurarea particulelor sedimentate în alveole și este format din *surfactant* și *macrofagul alveolar*. Surfactantul este pelicula tensioactivă secretată de pneumocitele de tip II ce acoperă suprafața alveolară, cu rol antiatelectazic protector și de transport. El este format din fosfolipide tensioactive, având ca principal constituent 1,2-dipalmitoil lecitina. Datorită mobilității sale la suprafața peliculei de lichid alveolar, surfactantul este antrenat împreună cu particulele depuse spre exterior.

O parte din particulele depuse în alveole sunt captate de macrofagele alveolare, celule libere în număr de 2–3 la 10 alveole, cu rol de fagocitare și epurare a particulelor. Epurarea poate fi interstițială (intraparenchimatoasă) sau externă, prin mișcări ameboide ale macrofagului spre orificiul bronșiolar. Majoritatea macrofagelor ajung în căile aeriene de eliminare, fiind înlocuite de noi celule, un număr oarecare revenind în parenchimul pulmonar. Epurarea bronhiolo-alveolară este lentă în comparație cu cea realizată de sistemul de transport expectorant la nivel traheo-bronșic, durând de la câteva zile până la câteva săptămâni.

Eficiența funcției de apărare este evidențiată de faptul că numărul bacteriilor în aerul expirat este mult mai mic decât în cel inspirat.

Mecanisme biochimice. În secrețiile bronșice și în surfactant există compuși biochimici cu acțiune asupra particulelor microbiene. Unii compuși, precum lizozimul și esterazele, acționează ca enzime de suprafață. Alții, ca enzimele lizozomale, transferinele bacteriene, α_1-antitripsina, kalicreina și interferonul au efect inhibitor asupra dezvoltării florei microbiene. Existența interferonului conferă posibilitatea unei acțiuni exercitate de către macrofage asupra virusurilor inhalate.

În afara prelucrării metabolice nespecifice intrafagocitare, cu ajutorul hidrolazelor lizozomale în macrofagul alveolar, asupra florei microbiene acționează și factorii imunitari reprezentați de anticorpii neutralizanți sintetizați de celule imunocompetente ale mucoasei bronșice. La distrugerea antigenului concură trei linii succesive de anticorpi: mucoasă, submucoasă și intravasculară. Imunoglobulinele de secreție, deși sunt de tip IgA, se diferențiază de cele serice, având o configurație deosebită. La nivelul submucoasei predomină imunoglobulinele: IgG și IgM specifice.

În cazul unor agresiuni repetate asupra plămânului, blocajul exercitat de acesta în fața particulelor aerogene crește progresiv și în paralel cu capacitatea de epurare și fagocitare.

În agresiunile aerogene, mărimea și structura chimică a particulelor prezintă importanță mai mare decât densitatea acestora. Aerul inspirat conține aproximativ 20 000 de bacterii pe m³ și plămânul luptă împotriva acestora atât prin mijloace comune de epurare a particulelor, cât și prin mijloace speciale antimicrobiene, de apărare specifică și nespecifică.

Celelalte substanțe străine din aerul inspirat sunt metabolizate de către celulele Clara (celule epiteliale bronșiolare neciliate).

Epurarea substanțelor volatile din sânge este posibilă datorită faptului că membrana alveolo-capilară este permeabilă pentru acestea. În clinică, halena respiratorie este unul din semnele caracteristice ale acidocetozei diabetice (miros acetonic), în coma hepatică (miros caracteristic dat de metilmercaptan) sau mirosul de amoniac din coma uremică.

Alcoolul se elimină prin plămâni și respirație, fapt folosit în medicina legală ca test al alcoolemiei la șoferi. Unii solvenți organici, ca eterul, acetona, oxidul de azot, administrați parenteral sau aplicați pe piele, se elimină prin respirație. În clinică, capacitatea de eliminare a substanțelor volatile prin plămâni se poate folosi în tehnicile de determinare a vitezei circulației sanguine, a debitului cardiac și a volumului pulmonar prin injectarea intravenoasă de eter.

Absorbția la nivelul plămânului se realizează prin procesul de difuziune. S-a demonstrat că introducerea intratraheală de manitol sau insulină face ca aceasta să ajungă în sânge de 24 de ori mai repede decât prin membrana intestinală. De asemenea, drogurile liposolubile străbat membrana alveolo-capilară de 40 de ori mai rapid ca pe cea intestinală și de încă două ori mai repede dacă administrarea se face sub formă de aerosoli. În terapeutică se folosește curent această cale de administrare a unor medicamente aerosolizate.

8.10.2. FUNCȚIA METABOLICĂ

Pe plan metabolic, plămânul este implicat atât în metabolismele glucidic, protidic și lipidic, cât și în metabolizarea unor hormoni și mediatori chimici cu deosebită importanță fiziologică și fiziopatologică.

În metabolismul glucidic, implicațiile plămânului au fost dovedite experimental prin determinarea consumului de glucoză pe preparate de celule izolate de plămân și prin dozarea arterio-venoasă a concentrației lactaților și piruvaților la intrarea și ieșirea din plămân. S-a stabilit că, deși plămânul reprezintă doar 2% din greutatea corporală, utilizează 4% din consumul total de glucoză al organismului. Acest consum mare se explică în parte prin aceea că macrofagul alveolar folosește energia rezultată din fosforilarea oxidativă, spre deosebire de celelalte macrofage, care utilizează glicoliza anaerobă.

În metabolismul lipidic, plămânul intervine prin trei procese: lipopexie, lipoliză și lipogeneză.

Lipopexia pulmonară este realizată prin filtrarea și reținerea în plămân de chilomicroni absorbiți în intestin. Se pare că aceștia sunt extrași din circulația venoasă pulmonară, unde au ajuns pe cale limfatică de la intestin. La câine, 35–48% din chilomicroni nu se găsesc nici în ficat, nici în țesutul adipos, ceea ce dovedește că au fost reținuți de către alte organe.

Lipoliza se produce în parenchimul pulmonar prin beta-oxidarea acizilor grași, producerea de radicali acetați și furnizarea unei mari cantități de energie folosită în procesul de lipogeneză. Lipoliza este mai crescută în perioadele postprandiale și poate fi inhibată prin derivați ai fenotiazinei.

Lipogeneza pulmonară constă în sinteza de fosfolipide la nivelul pneumocitelor bogate în mitocondrii. Sinteza de fosfolipide este posibilă prin consumul de acizi grași proveniți din alimentație și care, supuși beta-oxidării, furnizează energia necesară. Fosfolipidele intră în compoziția surfactantului, a cărui importanță a fost menționată, și care necesită a fi continuu înlocuit, deoarece se degradează rapid și este în cea mai mare parte eliminat pe cale muco-ciliară sau reabsorbit de celulele suprafeței alveolare. Ca substanțe biologic active de natură lipidică, plămânul sintetizează din acidul arahidonic al fosfolipidelor membranare mari cantități de prostaglandine, mai ales de tip E_1, E_2 și $F_2\alpha$, prevăzute cu acțiuni locale asupra musculaturii bronșice și circulației pulmonare.

Injectarea intravenoasă de prostaglandină $F_2\alpha$ la animal produce bronhoconstricție și creșterea rezistenței căilor aeriene, iar cea de prostaglandină E_1 și mai ales de E_2 produce bronhodilatație, chiar în condițiile administrării de histamină, serotonină sau ale excitării vagului, cu acțiuni puternic bronhoconstrictoare. Relaxarea bronșiolară este de zeci de ori mai eficientă dacă administrarea prostaglandinelor se face sub formă de aerosoli. Bronhodilatația prostaglandinică nu se exercită prin receptorii beta-adrenergici, deoarece nu este inhibată de propranolol. Și la om s-a constatat bronhoconstricție după inhalarea de prostaglandină $F_2\alpha$ și bronhodilatație urmată de creșterea VEMS la astmatici după administrare de prostaglandine E sub formă de aerosoli.

În afara prostaglandinelor, plămânii sintetizează prostacicline, tromboxani și leucotriene. În timp ce tromboxanii sunt agreganți plachetari și bronhoconstrictori, prostaciclinele sunt antiagregante și bronhodilatatoare moderate. La rândul lor, leucotrienele sunt puternic bronhoconstrictoare, SRSA eliberat în anafilaxie este un amestec de leucotriene C_4, D_4 și E_4. Ca și ficatul, plămânul este și loc de inactivare a lipidelor biologic active.

În metabolismul protidic, rolul plămânului se evidențiază prin posibilitatea de a sintetiza proteine. Prin utilizarea de aminoacizi marcați s-a observat stocarea în cantitate mare a acestora în plămân. S-a stabilit, printre

altele, că la nivelul plămânului se găsesc celule specializate care sintetizează substanțe proteice complexe cu activitate biologică mare. În favoarea implicațiilor plămânului în metabolismul proteic pledează și bogăția de enzime de la acest nivel. Astfel, după țesutul cerebral, plămânul este cea mai bogată sursă de tromboplastină. Mari cantități de enzime proteolitice, de tipul kalicreinei și enzimei de conversie, se găsesc în plămâni.

Unele peptide vasoactive, ca angiotensina I sau bradikinina, sunt metabolizate cu ocazia traversării plămânului. Perfuzarea plămânului cu o soluție de angiotensină I, de exemplu, determină apariția de angiotensină II, pe lângă alți produși de degradare în lichidul colectat. Din soluția de perfuzie ce conține serotonină, noradrenalină, histamină și bradikinină, plămânul reține aproape în totalitate această ultimă substanță. Perfuzarea plămânului de pisică cu o soluție ce conține bradikinină a demonstrat că la o singură trecere a soluției prin plămân, 80% din acest polipeptid este captat și inactivat. Enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensină II face și oficiul de factor inactivant al bradikininei. Hipoxia acută scade activitatea enzimei respective, cu consecințe vasculare locale și generale. Creșterea spectaculară a enzimei de conversie imediat după naștere asigură creșterea presiunii în circulația pulmonară și deschiderea canalului arterial.

Totodată, evidențiindu-se o activitate locală întinsă a dopa decarboxilazei, se admite că în plămân se sintetizează și o oarecare cantitate de catecolamine. Pe de altă parte, prezența monoaminoxidazei, enzimă de degradare a adrenalinei și serotoninei, demonstrează că plămânul este un organ în care procesele de sinteză sunt întregite de importante procese de degradare.

8.10.3. FUNCȚIILE ACCESORII ALE PLĂMÂNULUI

Aceste funcții au rolul de a menține homeostazia organismului, deoarece prin plămân, în timp de câteva minute, trece întreaga cantitate de sânge a organismului.

Funcția de rezervor de sânge este asigurată de bogăția imensă a capilarelor circulației funcționale, plămânul conținând în condiții de repaus 10–12% din volumul total de sânge. Acesta suferă mari variații în raport cu distensibilitatea sistemului arterio-venos, controlată de substanțele vasoactive locale și generale.

Funcția de filtru al circulației pulmonare este îndeplinită prin capacitatea de a reține din circulație, pe lângă elemente figurate normale, și produși ca: hematii și leucocite aglutinate, coaguli de fibrină și grăsimi, mici emboli patologici sau celule tumorale.

După creștere și reținere, aceste particule sunt distruse de enzimele proteolitice conținute în cantitate mare de plămân.

Funcția de control al presiunii sanguine pulmonare este realizată fie prin echilibrul dinamic dintre inactivarea bradikininei, cu efect hipotensor, fie prin transformarea angiotensinei I în angiotensină II, cu efect puternic vasopresor, de către enzima de conversie care posedă și proprietăți bradikinazice.

Plămânul participă și la menținerea fluidității sângelui, atât prin capacitatea sa de rezolvare a cheagurilor sub acțiunea plasminei, rezultată din activarea plasminogenului, cât și prin sintetizarea unor mari cantități de heparină.

Funcția de reglare a balanței hidroelectrolitice: plămânul elimină prin respirație mari cantități de apă și căldură, suplinind la animalele lipsite de glande sudoripare secreția sudorală. Polipneea termică, de exemplu, este cunoscută la câine. Odată cu apa se elimină și mari cantități de electroliți, iar prin cei 15–30 osmoli de bioxid de carbon eliminați în 24 de ore participă, alături de organele de excreție, la menținerea constantă a reacției ușor alcaline a mediului intern.

8.11. FENOMENELE AUSCULTATORII PULMONARE

Mișcarea aerului prin sistemul de conducte aerifere produce în anumite condiții zgomote specifice. Cunoașterea atât a caracteristicilor normale ale acestora, cât și modificările pe care le comportă în cadrul diferitelor circumstanțe patologice sunt indispensabile pentru diagnosticarea afecțiunilor aparatului respirator. Trecerea aerului prin tubulatura bronșică, în timpul mișcărilor respiratorii, produce zgomote numai la

modificările bruşte de calibru. Aparatul respirator poate fi reprezentat ca un tub care are două puncte în care se creează aceste condiţii. La nivelul orificiului glotic are loc prima micşorare bruscă a diametrului conductei aeriene, urmată de o lărgire evidentă (traheea). Aici se produce zgomotul glotic, sau laringo-traheal. La nivelul bronhiolei supralobulare se găseşte o a doua strictură, urmată de o creştere a calibrului tubului respirator (lobulul cu alveole pulmonare), unde se ascultă murmurul vezicular. Mecanismul celor două zgomote respiratorii s-a probat şi experimental. Astfel, secţionarea traheei la un animal de experienţă, sub cartilajul cricoid, determină dispariţia primului zgomot, cu menţinerea murmurului vezicular.

Dimpotrivă, păstrarea zgomotului laringo-traheal şi dispariţia murmurului vezicular apar după secţionarea bilaterală a vagului, care produce o paralizie a sfincterului bronhiolelor supralobulare şi în condiţiile păstrării intacte a traheei.

Între aceste două puncte nu se mai creează situaţii care să favorizeze apariţia de zgomote respiratorii, bifurcaţia, urmată de diminuarea calibrului bronhiolelor realizându-se în mod progresiv şi uniform.

Zgomotul laringo-traheal se percepe anterior, în dreptul sternului, mai aproape de trahee, iar, pe faţa posterioară a toracelui, în spaţiul interscapulo-vertebral, mai aproape de linia mediană (coloana vertebrală). Durata şi intensitatea acestui zgomot sunt mai accentuate în expir, dar tonalitatea sa este mai ridicată în timpul inspirului.

Acest zgomot diminuează progresiv, pe măsură ce auscultaţia se face mai departe de focarul maxim, fiind înlocuit treptat cu murmurul vezicular. Procesele patologice de condensare pulmonară pot amplifica acest zgomot, auscultaţia sa fiind posibilă în aceste situaţii şi în zona corespunzătoare parenchimului.

Murmurul vezicular generat în zona bronhiolelor supralobulare este prezent dacă alveolele pulmonare şi bronhiolele sunt permeabile. Se ascultă în ambele faze ale respiraţiei, pe întreaga suprafaţă pulmonară, cu durată mai mare în timpul inspirului, deoarece numai în prima parte a expirului există zgomot respirator.

Cea mai importantă manifestare expiratorie este însă fonaţia.

8.12. FONAŢIA

Manifestările fonatorii sunt consecinţa vibraţiei corzilor vocale la trecerea aerului expirat sub presiune prin glota închisă. Semnalul acustic produs în timpul vorbirii sau cântatului este caracterizat prin doi parametri variabili, reprezentaţi de înălţimea sunetului şi de structura lui fonetică, cu mecanisme de producere şi localizare diferite. În timp ce mecanismul care realizează emisia şi înălţimea sunetelor, denumit fonaţie, este localizat la nivelul laringelui, mecanismul care determină structura fonetică a sunetelor asigură articularea acestora în cavitatea orală cu rezonanţă nazo-faringiană.

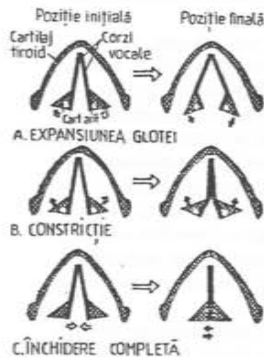


Fig. 8.51. Expansiunea şi închiderea glotei.

Laringele ca organ vibrator are o structură complexă, adaptată funcţiei respiratorii, pe de o parte, şi fonatorii, pe de alta. Componenta vibratoare este reprezentată de corzile vocale, alcătuite din muşchii tiro-aritenoidieni, ţesut membranos şi ligamentul vocal, dispuse între cartilajul tiroid, anterior, şi cartilajele aritenoide, posterior, având la bază cartilajul cricoid.

Cartilajele aritenoide, fiind situate în partea superioară a marginii posterioare a cartilajului cricoidian, se pot roti în jurul propriei lor axe, apropiindu-se sau îndepărtându-se unul faţă de altul.

Poziţia şi controlul gradului de întindere a corzilor vocale sunt realizate de către muşchii laringelui. Rolul acestora este de a ajusta deschiderea glotei şi tensiunea corzilor vocale.

Astfel, contracţia muşchilor cricoaritenoidieni posteriori, trăgând îndărăt cartilajele aritenoide, îndepărtează corzile vocale, expansionându-le. La rândul său, muşchiul aritenoid transvers apropie cartilajele aritenoide, favorizând vibraţia lor în timpul expirului. În schimb, contracţia muşchilor cricoaritenoidieni laterali, tracţionând cartilajele aritenoide înainte şi lateral, asigură respiraţia normală (fig. 8.51).

Tensiunea corzilor vocale este reglată de muşchii cricotiroidieni şi elementele musculare ale acestora (muşchii vocali). Contracţia lor controlează forma groasă sau subţire a corzilor vocale şi diferitele tipuri de fonaţie. Mucoasa laringelui are rol de protecţie, asigurând umezirea şi purificarea aerului inspirat. Inervaţia este de origine vagală, fiind asigurată din punct de vedere senzitiv de nervul laringian superior, iar din punct de vedere motor de către laringeul inferior, ram al nervului recurent.

Mecanismul fonaţiei. Prima etapă în realizarea emisiei de sunete, vorbirii sau cântatului o reprezintă pregătirea pentru expir. În această primă etapă, glota este închisă sau uşor întredeschisă. În consecinţă, presiunea subglotică creşte progresiv, ca urmare a micşorării volumului cutiei toracice din timpul expirului. Valorile acestei presiuni sunt în mod normal de 4–6 cmH_2O, dar pot să ajungă până la 20 cmH_2O sau chiar mai mult, determinând împingerea laterală a corzilor vocale. Ca urmare, aerul trece prin glota strâmtorată spre cavitatea nazo-faringiană, cu o viteză mult mai mare decât la nivelul traheei, determinând vibraţiile corzilor vocale.

Fluxul rapid al aerului creează un vacuum parţial între corzile vocale, din cauza fenomenului Bernouilli, care, ducând la scăderea presiunii, reînchide glota şi procesul de oscilaţie a corzilor reîncepe, odată cu creşterea presiunii subglotice. Întreruperea curentului de aer cu frecvenţa ritmului oscilaţiilor determină frecvenţa sunetului emis.

Numărul închiderilor şi deschiderilor glotei pe unitatea de timp, adică frecvenţa fundamentală a sunetului, depinde atât de tensionarea corzilor vocale, cât şi de presiunea subglotică. Ambii parametri pot fi modificaţi de către musculatura laringelui şi toracelui. Astfel, cu cât tensiunea la nivelul corzilor vocale (ori presiunea subglotică) este mai mare, cu atât frecvenţa sunetului produs va fi mai înaltă şi, în consecinţă, frecvenţa sunetului emis în timpul vorbirii sau al cântatului poate fi modificată voluntar. La rândul lor, particularităţile anatomice, individuale (de exemplu, lungimea corzilor vocale) determină variaţii în comportamentul oscilator, făcând posibilă clasificarea vocilor în bas, tenor, alto şi soprană.

Producerea şi menţinerea aceluiaşi ton implică coordonarea extrem de fină a activităţii muşchilor care participă la realizarea sa.

Un rol deosebit îl au, în această situaţie, atât proprioceptorii de la nivelul muşchilor şi mucoasei laringiene, cât şi mecanismele de *feed-back* auditiv. Modificarea intensităţii tonului, cu menţinerea constantă a frecvenţei, poate avea loc numai prin relaxarea muşchiului cricotiroidian. Această relaxare este obligatorie pentru a compensa creşterea presiunii subglotice şi a antrena o uşoară modificare de frecvenţă. Astfel de modificări au fost evidenţiate prin înregistrări electromiografice din muşchii respectivi.

Importanţa mecanismului de *feed-back* auditiv este evidenţiată în situaţiile de surditate congenitală, când vorbirea nu poate fi învăţată.

În cazul vorbirii în şoaptă, corzile vocale nu oscilează. Ele se menţin lipite una de alta, lăsând doar o mică deschidere triunghiulară în zona cartilajelor aritenoide. Trecerea aerului prin această porţiune intercartilaginoasă a fantei glotice produce un zgomot care poate fi folosit pentru articulare şi astfel se produce vocea şoptită.

Articularea sunetelor. În laringe, producându-se sunete nearticulate, vocea articulată se obţine prin modificarea acestora la nivelul cavităţii bucale, al faringelui şi al cavităţilor nazale. Trei organe principale participă la articularea sunetelor. Acestea sunt: buzele, limba şi palatul moale.

După ce iese din glotă, aerul străbate cavităţile: faringiană, bucală şi nazală. În timpul vorbirii, aceste regiuni suferă o serie de modificări care contribuie la realizarea sunetelor articulate.

Astfel, nazo-faringele şi părţile adiacente, putând fi separate de oro-faringe prin vălul palatin, modifică configuraţia cavităţii bucale atât prin schimbarea poziţiei limbii şi obrajilor, cât şi prin participarea musculaturii de la nivelul palatului moale. La rândul său, limba poate realiza un perete despărţitor, creând două compartimente la nivelul cavităţii bucale.

Spaţiile tractului vocal au o frecvenţă naturală, proprie, dependentă de configuraţia lor momentană. Când frecvenţele naturale ajung în tractul vocal de rezonanţă, se produce o amplificare deasupra intensităţii prag, astfel încât ele devin auzibile. Rezonatorii sunt reprezentaţi de gură, nas, sinusurile nazale asociate,

faringe şi chiar de cavitatea toracică. Fiecare din aceştia poate avea configuraţii diferite, oferind tractului vocal posibilitatea să realizeze frecvenţe naturale variabile. Calitatea vocii articulate depinde de aceea a rezonatorilor.

Pentru fiecare articulare, există o poziţie particulară a pometilor, limbii, vălului palatin, specifică benzii de frecvenţă şi, astfel, sunetul articulat se aude în momentul când cavităţile devin rezonante. Benzile de frecvenţă caracteristice diferitelor poziţii se numesc tonuri. Ele depind numai de configuraţia tractului vocal şi nu de sunetele produse de laringe.

Fenomenul de rezonanţă reprezintă factorul esenţial în articularea sunetelor. Acest lucru poate fi dovedit experimental prin înlocuirea aerului cu heliu. În aceste condiţii, proprietăţile rezonatoare ale tractului vocal sunt alterate, vorbirea devine de neînţeles şi chiar oscilaţiile corzilor vocale nu mai sunt variabile.

Numeroase alte condiţii normale şi patologice pot altera fonaţia şi vorbirea articulată. Acestea pot fi obiectivate cu ajutorul tehnicilor electro-fiziologice de explorare a fonaţiei, de tipul electrologografiei, care constă în înregistrarea oscilografică simultană a cuvintelor şi vibraţiilor corzilor vocale. În timp ce oscilografia cuvintelor înregistrate magnetic (fonogramă) oferă indicaţii asupra amplitudinii, frecvenţei, timbrului şi duratei sunetelor, glotografia întregeşte tabloul informaţiilor oferite de electrologografie cu date asupra mişcărilor corzilor vocale. Astfel se pot obiectiva diversele tipuri de disartrii (neurologice, psihiatrice etc.), evoluţia lor şi eventualul beneficiu terapeutic.

9. FIZIOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

9.1. ALIMENTAŢIA

Alimentaţia, factor fundamental de mediu. Alimentele constituie principala sursă de energie indispensabilă diverselor forme de activitate vitală.

Viaţa nu poate fi concepută fără necesitatea încorporării substanţelor nutritive, pe seama cărora se desfăşoară procesele vitale. Asimilarea şi dezasimilarea continuă, prin transformarea şi metabolizarea substanţelor nutritive, oferă materiei vii atât energia necesară întreţinerii vieţii în condiţii de repaus şi efort, cât şi elementele materiale necesare refacerii structurilor celulare uzate.

Ca factor fundamental de mediu, alimentaţia este ştiinţa relaţiilor biologico-medicale dintre produsele alimentare şi om, în toată complexitatea lor.

Socotită de unii autori ca cel mai important factor de mediu, alimentaţia are o influenţă considerabilă asupra organismului, influenţă care, cel mai frecvent, nu-şi dezvăluie efectele întotdeauna imediat, ci cumulativ în timp.

Prin conţinutul în trofine (principii alimentare), produsele nutritive îndeplinesc un rol plastic, energetic şi funcţional.

Între trofinele absorbite din tubul digestiv şi cele plasmatice, ca şi între acestea şi cele tisulare, există un echilibru dinamic.

Pentru realizarea unui bilanţ echilibrat, între ceea ce omul metabolizează şi pierde şi ceea ce el primeşte din mediul ambiant, este necesară o condiţie de bază, şi anume, ca raţia alimentară să conţină toate trofinele esenţiale şi în cantitate suficientă.

Când mediul îi oferă un aport alimentar optim, organismul poate constitui depozite importante pentru unele trofine (lipide, vitamine hidrosolubile etc.) sau mai puţin importante (glucide, elemente minerale, mai puţin sigur proteine).

Numeroase experimente şi observaţii din ultimele decenii au infirmat teoria *self*-selecţiei, după care omul reuşeşte să se alimenteze fiziologic (adecvat). Studii aprofundate au demonstrat că, la animal, capacitatea de discriminare între produsele alimentare incomplete în trofine sau chiar nocive şi cele utile se instalează progresiv şi prin comparaţii, un rol determinant jucându-l proprietăţile organoleptice ale produselor alimentare. Astfel, dacă şobolanilor li se oferă diferite alimente separat, ei îşi alcătuiesc un regim echilibrat, în concordanţă cu necesităţile. Mai mult, şobolanii cu tulburări endocrine experimentale îşi selectează alimentele în sensul captării elementului care lipseşte (animalele suprarenalectomizate aleg alimentele ce conţin multă sare, iar cele paratiroidectomizate pe cele bogate în calciu). La om nu s-a putut pune în evidenţă un astfel de mecanism. Dimpotrivă, criteriile subiective (gust, aromă etc.) pot face ca libera alegere a produselor alimentare să nu fie corespunzătoare necesarului nutritiv, iar mecanismul realizator al selecţiei să fie altul decât nevoia metabolică; de aceea, raţia alimentară stabilită pe baze ştiinţifice devine net superioară celei lăsate la libera alegere a individului.

Mai mult decât atât, alimentaţia fiziologică, ca ştiinţă, caută nu numai să apere organismul de efectele unui aport alimentar neadecvat, ci îi menţine şi creşte vigoarea, performanţa fizică şi intelectuală, fertilitatea, longevitatea, capacitatea de reacţie şi adaptare.

9.1.1. NECESARUL CALORIC AL ORGANISMULUI

Atât condiţiile de mediu, cât şi reacţiile adaptative ale organismului la solicitări impun un necesar energetic care variază în limite largi, de la individ la individ, şi chiar la acelaşi subiect, în funcţie de particularităţile genetice şi de starea fiziologică momentană.

Metabolismul, din punct de vedere termodinamic, se desfăşoară pe baza unei relaţii cantitative, în care sunt implicate patru variabile: travaliul (L), pierderea de căldură (C_p), depozitarea de energie (E_d) şi aportul exogen (A_e). În acest caz, $A_e=L+C_p+E_d$.

Dacă aportul exogen depăşeşte suma travaliului şi pierderii de căldură, excesul se depozitează. Dimpotrivă, în cazul în care aportul exogen este inferior sumei travaliului şi pierderii de căldură, organismul va apela la rezervele de creştere depozitate, micşorându-le.

În condiţii de veghe, neutralitate termică (îmbrăcat 22°C şi dezbrăcat 28°–30°C), repaus fizic şi psihic, nevoile energetice bazale sunt de 1 kcal/kg corp şi oră, ceea ce pentru un adult de 70 kg corespunde la 1 680 kcal/24 de ore.

Raportate la suprafaţa corporală, acestea vor varia între 36 şi 55 kcal/m^2 şi oră, în funcţie de sex şi vârstă.

La acest necesar bazal se adaugă 250–350 kcal/24 de ore pentru necesităţile igienice zilnice, 300–400 kcal/24 de ore pentru deplasarea în afara locuinţei şi 75–400 kcal/oră pentru diferite solicitări fizice. La valoarea consumului energetic se mai adaugă acţiunea dinamic specifică a alimentelor (ADS), care reprezintă energia consumată în timpul digestiei şi asimilării hranei şi care variază în funcţie de factorul nutritiv utilizat, fiind mai mică în cazul lipidelor şi glucidelor (+4)–(+6) şi mai mare în cazul proteinelor (+30%), în medie +10%. Necesarul energetic de activitate este la sexul feminin, în general, cu aproximativ 10–15% mai mic decât la bărbat. Activitatea desfăşurată în cursul procesului productiv de 8 ore va adăuga încă un minimum de 500 kcal pentru activitate de birou. Aceasta va duce la 2 400–2 500 kcal/24 de ore necesare vieţii sedentare a adultului.

Dacă subiectul efectuează o muncă fizică, necesităţile energetice vor creşte proporţional cu intensitatea acesteia. Astfel:

- munca fizică uşoară: 50 – 90 kcal/oră sau 400 – 700 kcal/8 ore
- munca fizică moderată: 100 – 150 kcal/oră sau 700 –1 000 kcal/8 ore
- munca fizică grea: 150 kcal/oră sau de la 1 100 kcal/8 ore în sus.

În funcţie de intensitatea efortului, nevoile calorice cresc până la 4 500–5 000 kcal în condiţiile efortului greu, sau chiar până la 6 000 kcal/24 de ore în efortul istovitor. Având în vedere că este greu să se ţină seama de multitudinea de factori care influenţează metabolismul energetic din 24 de ore, precum şi faptul că populaţiile sunt formate din grupe cu particularităţi fiziologice şi de efort diferite, FAO (Organizaţia pentru alimentaţie şi agricultură) a stabilit un „tip de referinţă" mediu ce este reprezentat de un subiect, de 25 de ani, cu greutatea corporală de 65 kg, trăind într-un climat cu temperatură medie anuală de 10°C şi 8 ore de muncă, fără efort fizic obositor. Necesităţile în calorii pentru acest standard sunt de 3 000 kcal (2 700 kcal pentru femeie).

Aceste nevoi scad cu vârsta, astfel: 3% pentru fiecare deceniu până la 45 de ani, 7,5% între 45–65 de ani, iar între 65–75 de ani cu 10%. Peste această vârstă nu mai este indicată micşorarea aportului caloric.

Pentru copii, necesităţile calorice sunt diferenţiate, de asemenea, pe grupe de vârstă, astfel:

- sugarii 0–1 an: 110–80 kcal/kg corp/zi (descrescător de la trimestrul I la trimestrul IV);
- copii între 1–3 ani: 80–90 kcal/kg corp/zi;
- copii între 4–6 ani: 70–80 kcal/kg corp/zi;
- copii între 7–12 ani: 60–70 kcal/kg corp/zi;
- adolescenţi 13–19 ani: 55–60 kcal/kg corp/zi la băieţi şi 50–55 kcal/kg corp/zi la fete.

Indiferent de particularităţile satisfacerii necesarului variabil de energie, alimentaţia trebuie să asigure un aport minim al celor şapte grupe de alimente: glucide, lipide, proteine, vitamine, minerale, apă şi celuloză.

Necesarul de glucide al organismului. Ingestia de glucide este legată direct de rolul lor ca sursă energetică la care organismul apelează în primul rând. Glucidele constituie sursa principală energetică a ţesutului nervos şi muscular (1 g = 4,1 kcal).

Glucidele reprezintă sursa de bază a realizării ciclului citric şi, în acelaşi timp, exercită o acţiune proteinprotectoare (de cruţare a proteinelor), având în vedere că, în prezenţa glucidelor, organismul nu apelează la structurile proteice în scop energetic.

Un minimum de glucide este necesar în vederea degradării normale a lipidelor; în absenţa acestora lanţul metabolic lipidic este viciat şi apare acidoza prin corpi cetonici şi incomplet oxidaţi.

Necesarul glucidic minim este de 100 g/24 de ore.

În mod normal ele trebuie să asigure 60–65% din valoarea calorică a raţiei alimentare. În acest fel, alimentaţia unui adult va conţine glucide în cantitate de 6 g/kg greutate corporală/24 de ore, ceea ce înseamnă 380–400 g/24 de ore.

Aportul de glucide care depăşeşte frecvent valoarea de 70% din totalul caloric al raţiei alimentare suprasolicită pancreasul, ducând la epuizarea sa funcţională în ceea ce priveşte secreţia de insulină.

Nevoile de glucide pot varia cu vârsta şi starea fiziologică a organismului: la copii necesarul este de 300–500 g/zi, la persoanele în vârstă de 200–300 g/zi, iar în raport cu efortul fizic cerinţele pot ajunge la solicitare intensă, până la 500 g/zi.

Glucidele alimentare sunt de origine vegetală (cereale, paste făinoase, cartofi, pâine, fructe) şi animală (lapte, ficat, carne etc.).

În acelaşi timp, glucidele se pot prezenta în alimentaţie sub formă de polizaharide (de exemplu, făinoase) sau sub formă rafinată, solubilă, cu moleculă mică: glucoză, zaharoză, levuloză etc. (de exemplu, produsele zaharoase).

Este important ca zaharurile solubile să nu depăşească raportul de 1/4 din raţia totală de glucide sau 7–10% din valoarea calorică totală a raţiei, având în vedere aportul lor caloric important, ca şi absorbţia rapidă şi în cantitate mare (adevărat stres glicemic) ce suprasolicită mecanismele neuro-endocrine de reglare şi control al glicemiei.

În cazul lipsei din alimentaţie a glucidelor, rezervele organismului fiind foarte reduse (370 g echivalând cu 1 500 kcal), 80–87% din trebuinţele energetice minime (1 500–1 700 kcal/24 de ore) sunt acoperite prin lipide din rezervele organismului, a căror oxidare se face în acest caz incomplet.

Alimentaţia exagerată cu glucide poate duce, pe de o parte, la carenţă de vitamina B_1, întrucât metabolizarea glucidelor necesită această vitamină, iar, pe de altă parte, aportul excesiv de făinoase, prin conţinutul bogat în fitină, poate spolia organismul de calciu (formare de fitaţi de calciu insolubili, ce se elimină prin excreţiile organismului). Între necesarul glucidic şi lipidic trebuie păstrat raportul de 4/1, de importanţă deosebită pentru realizarea rezistenţei organismului faţă de diverse noxe chimice (funcţia antitoxică a ficatului).

Necesarul de lipide al organismului. Aportul de lipide este important atât pe plan energetic, cât şi plastic, precum şi ca sursă de acizi graşi esenţiali (linolenic, linoleic şi arahidonic) şi de vitamine liposolubile. În condiţiile efortului fizic intens, lipidele reprezintă furnizorul ideal de energie prin marea lor valoare calorică (1 g lipide generează 9,1 cal).

Lipidele din organism pot proveni atât din sursă exogenă alimentară, cât şi prin sinteza proprie din glucide şi proteine.

Aportul normal de lipide poate varia între limitele de 15–35% din aportul caloric total pe zi, sau de la 30 la 110 g/zi pentru o raţie de 3 000 kcal/zi, adică în medie 1 g/kg greutate corporală în 24 de ore.

Introduse în organism, lipidele pot lua următoarele căi: catabolizare, transformare în glucide sau acizi aminaţi, reînnoirea lipidelor de constituţie, depunere sub formă de rezerve mobilizabile.

O importanţă particulară o prezintă aportul de acizi graşi esenţiali, care sunt indispensabili desfăşurării proceselor metabolice şi care nu pot fi sintetizaţi de organism în măsura nevoilor pentru menţinerea creşterii şi troficităţii.

Ei sunt implicaţi în formarea moleculelor de lipide complexe, esterificarea colesterolului, în formarea membranelor celulare, în reacţiile de oxido-reducere, în formarea unor enzime, în funcţia tiroidiană etc.

Lipidele de origine exogenă au valori nutritive diferite, atât în ceea ce priveşte conţinutul în acizi graşi esenţiali, cât şi raportul dintre acizii graşi saturaţi şi nesaturaţi.

Astfel, grăsimile animale, cu excepţia uleiurilor de peşte şi mamifere acvatice, sunt în general mai sărace în acizi graşi esenţiali decât cele vegetale (floarea-soarelui, soia, arahide).

Pentru utilizarea normală a grăsimilor se recomandă ca raportul dintre acizii graşi nesaturaţi şi acizii graşi saturaţi să fie la paritate sau supraunitar, ceea ce, de fapt, se realizează când cel puţin 1/3 din raţia de lipide este reprezentată prin uleiuri vegetale bogate în acizi graşi esenţiali (formula propusă de Keys: 1/3 acizi graşi saturaţi + 1/3 acizi graşi nesaturaţi + 1/3 acizi graşi polinesaturaţi).

Insuficienţa de lipide în alimentaţie duce la apariţia unor manifestări nespecifice de denutriţie generală (emaciere) şi la tulburări de termoreglare.

Excluderea lipidelor din alimentaţie opreşte creşterea, predispune la necroze distale, emaciere, leziuni renale şi moarte timpurie.

Creşterea aportului de lipide peste limita maximă determină ca efecte imediate micşorarea randamentului la efortul fizic, apariţia fenomenelor de oboseală şi intensificarea acidozei din cursul activităţii musculare intense; în cazul ingestiei crescute de lipide timp îndelungat, apar efectele hipercolesterolemiante şi aterogene. Variaţiile aportului în funcţie de vârstă trebuie să ţină seama de faptul că la copii necesarul de lipide este mai crescut, aproximativ 2–3 g/kg/zi (nevoi mai mari de acizi graşi esenţiali), iar la cei vârstnici, de scăderea ingestiei (odată cu reducerea proceselor metabolice şi cheltuielilor energetice) până la 0,6–0,9 g/kg/zi.

În condiţii de efort fizic intens sau de temperatură scăzută (ambele cazuri mărind cheltuiala de energie), proporţia de calorii furnizate de lipide poate ajunge până la 35% din totalul caloric zilnic.

Alături de necesarul lipidic propriu-zis se situează şi aportul unor factori lipotropi, cum este colina, ale cărei surse principale sunt metionina, betaina şi lecitina.

Acţiunea acestor factori constă în formarea complexelor fosfolipidice cu rol permisiv în sinteza şi degradarea lipidelor, lipsa lor ducând la încărcarea grasă a ficatului.

Necesarul de proteine al organismului. Proteinele constituie suportul structural al ţesuturilor (20%), sinteza proteică fiind factorul fundamental al vieţii. Ele intră, de asemenea, în constituirea anticorpilor, hemoglobinei, enzimelor şi hormonilor.

Un individ adult pierde prin catabolizare 70 g proteine/zi.

Necesarul proteic acoperă nevoile atât energetice, cât şi plastice ale organismului.

Sub aspect energetic, acesta este important în măsura în care proteinele sunt metabolizate pe cale glucidică, cu eliberarea în acelaşi timp de grupuri aminice, inactivate de ficat prin funcţia ureopoietică. Utilizarea proteinelor ca substrat energetic are loc numai în cazul în care aportul de glucide este foarte redus.

Proteinele reprezentând suportul structural al vieţii, rolul esenţial al acestora este cel plastic.

În acest cadru se realizează reînnoirea continuă a structurilor proteice celulare degradate, a proteinelor pierdute prin secreţiile glandulare exocrine şi endocrine, descuamarea epitelială, distrugerea de celule sanguine, reacţii imunitare etc.

Necesarul proteic îmbracă un aspect cantitativ şi calitativ.

Necesarul cantitativ. Echilibrul dinamic dintre aport şi utilizare se apreciază pe baza bilanţului azotat (diferenţa dintre azotul ingerat şi cel eliminat prin excreţie sau pierderi – transpiraţie, descuamare etc.). Nevoile cantitative de proteine se exprimă în nevoia de azot minim teoretic şi este egală cu 0,30–0,35 g/kg/24 de ore; nevoia de azot minim de întreţinere, definită ca aport minim proteic necesar menţinerii echilibrului bilanţului azotat în limite fiziologice, este egală cu 1 g/kg/24 de ore; nevoia de azot optim fiziologic, cu ajutorul căreia individul răspunde în bune condiţii la diferite grade de solicitare în activitatea fizică şi la diverse stări de mediu ambiant, este egală cu 1,4 g/kg/24 de ore (100 g/24 de ore) sau 12,5% din raţia calorică totală zilnică.

Pierderile de compuşi azotaţi prin transpiraţie sunt infime, iar prin fecale pierderea este constantă, de 1,2 g/zi, indiferent de aportul proteic. Aceasta atrage atenţia asupra importanţei variaţiilor eliminării de azot pe cale renală.

În condiţii de sănătate şi solicitări obişnuite ale organismului, bilanţul azotat este echilibrat la adulţi. La organismele în creştere sau în convalescenţă, bilanţul este în favoarea aportului azotat, iar la organismele în suprasolicitare, bilanţul este în favoarea eliminării azotului.

Necesarul calitativ. Valoarea nutritivă a proteinelor nu constă doar în aportul cantitativ, ci şi în cel calitativ al proteinelor, oglindit în conţinutul de aminoacizi esenţiali.

Aminoacizii, componente fundamentale ale proteinelor, sunt clasificaţi în neesenţiali (sintetizabili în organism) şi esenţiali (nesintetizabili în organism). Aportul proteic trebuie să acopere în primul rând necesarul de aminoacizi esenţiali, cu aceeaşi obligativitate ca cea pentru asigurarea cantităţii de acizi graşi esenţiali, vitamine şi oligoelemente. Deficitul sau lipsa lor va determina tulburări de creştere şi dezvoltare la copii şi în refacere la adulţi. Cei 10 aminoacizi esenţiali sunt: treonina, arginina, histidina, valina, leucina, izoleucina, lizina, metionina, fenilalanina şi triptofanul, fiecare cu rol metabolic şi funcţional distinct. Astfel, treonina şi izoleucina favorizează absorbţia la nivel intestinal a altor aminoacizi, valina asigură menţinerea funcţionalităţii ficatului, testiculului, timusului şi suprarenalelor, iar metionina este necesară creşterii şi dezvoltării, fiind singura sursă de grupări metil în organism şi, totodată, factor lipotrop. La rândul său, lizina contribuie la creşterea osoasă şi la menţinerea funcţiilor genitale feminine, fenilalanina asigură metabolismul tirozinei, noradrenalinei şi adrenalinei, în timp ce triptofanul, prin metaboliţii săi, întreţine formarea de compuşi chinurenici, pigmenţi şi serotonină.

Aminoacizii arginină şi histidină sunt, de asemenea, necesari organismului uman, sintetizându-se în cantităţi mici, în condiţiile unui exces de acizi aminaţi esenţiali. Histidina este precursorul histaminei şi, totodată, participă la sinteza hemoglobinei şi acizilor nucleici, iar arginina are rol esenţial în urogeneză şi în sinteza proteinelor plasmatice. Aminoacizii esenţiali găsindu-se în carne în proporţie apropiată celei din organismul uman, aportul proteic trebuie să asigure suficiente proteine de origine animală (40%).

Unele proteine aduc un aport sărac în aminoacizi. Astfel, zeina (proteina din porumb) nu conţine lizină şi triptofan, gelatina este lipsită de tirozină şi triptofan, ceea ce face ca aceste proteine să fie considerate incomplete. La stabilirea regimurilor alimentare se vor avea, deci, în vedere proporţiile optime ale tuturor aminoacizilor esenţiali din alimente, disponibilitatea lor simultană, în funcţie de gradul de digerabilitate a proteinelor ingerate.

În acest sens, proteinele alimentare au fost împărţite în trei clase, în funcţie de conţinutul în acizi aminaţi. Astfel, în clasa I intră proteinele ce conţin toţi acizii aminaţi esenţiali şi în proporţii optime (proteine de origine animală: ovovitelina, ovalbumina, globulina, cazeina etc.): din clasa a II-a fac parte proteinele ce conţin toţi acizii aminaţi esenţiali, dar nu în proporţie corespunzătoare, 1–3 găsindu-se în cantităţi mai reduse, fapt ce limitează (factori limitanţi) utilizarea celorlalţi (glutenina şi gliadina din cereale, legumelina din leguminoase uscate etc.): clasa a III-a este constituită din proteine în care 1–2 aminoacizi esenţiali, mai ales de tipul triptofan, lizină, absentează (zeina, gelatina).

Valoarea biologică a proteinelor din clasa I este dată şi de procentul înalt de azot reţinut, net mai bun pentru proteinele animale decât pentru cele vegetale; de aceea, raportul dintre proteinele animale şi vegetale trebuie să fie corespunzător, adică minimum 35% (de preferat 40–50%) din proteine să provină din proteine de origine animală.

Factorii care influenţează necesarul plastic pot fi grupaţi, ca şi la necesarul energetic, în: *a)* factori externi reprezentaţi de solicitările fizice şi aport şi *b)* factori interni, reprezentaţi de vârstă şi sex.

Solicitarea fizică influenţează bilanţul azotat numai în măsura în care devine epuizantă, consumptivă. Nici efortul intelectual nu reclamă un aport proteic crescut, decât în cazul suprasolicitărilor (oboseală, surmenaj). S-a remarcat că reducerea orelor de somn, ca şi mobilizarea maselor musculare negativează bilanţul azotat, solicitând un aport proteic crescut. În astfel de cazuri, acesta poate atinge 1,5–2 g pe kg corp/zi. Şi aportul energetic al alimentaţiei influenţează bilanţul azotat, antrenând, în cazul insuficienţei, creşterea eliminării azotate. Adăugarea unui aport crescut de glucide şi lipide ameliorează rapid echilibrul azotat.

Diferite boli cresc necesarul proteic al organismului, fie prin intensificarea metabolismului şi pierderile de materiale azotate proprii (sânge, limfă etc.), fie datorită tulburărilor de digestie proteică. Procesele inflamatorii care însoţesc afecţiunile acute sau cronice, solicitând reacţiile nespecifice sau specifice imunitare, intensifică, de asemenea, pierderile azotate.

Sexul influenţează numai în anumite perioade bilanţul azotat: menstruaţie, sarcină, lactaţie. În aceste perioade, pierderile şi, deci, necesarul devin mai mari, reclamând o creştere uneori substanţială a nevoilor proteice. Astfel, în menstruaţie se consideră necesar un aport între 1,5–3,3 g proteine/kg şi zi, în sarcină 2 g proteine/kg corp şi zi, iar în timpul alăptării 2–2,2 g proteine/kg corp şi zi.

Vârsta influenţează bilanţul proteic în perioadele de creştere şi dezvoltare. Dacă pentru adultul de 70 kg, în condiţiile unor solicitări obişnuite, este necesar 1 g/kg corp şi zi, în perioadele de creştere nevoile proteice sunt mult mai mari: 4–6 g/kg şi zi la nou-născutul imatur, 3 g la sugar, 2 g la copil între 1–15 ani, 1,5 g la pubertate.

La bătrâni, cantitatea de proteine necesare este, de asemenea, crescută, 1,5 g/kg corp și zi, întrucât dificultățile de masticație creează anorexie și preferință pentru alimentele glucidice moi. Un factor esențial al aportului proteic corespunzător îl reprezintă și asigurarea cantităților normale de vitamine și minerale absorbite.

9.1.2. NECESARUL DE VITAMINE AL ORGANISMULUI

Vitaminele fac parte din categoria biocatalizatorilor stimulanți ai reacțiilor anabolice și morfogenetice indispensabile creșterii, dezvoltării și funcțiilor normale ale diverselor țesuturi și organe. Nefiind sintetizate de organismul uman decât în puține cazuri, aportul insuficient sau lipsa acestora din alimentație provoacă manifestări carențiale generatoare de perturbări metabolice, morfologice și funcționale de diferite grade. Atât hipovitaminozele, cât și avitaminozele se însoțesc de tulburări trofice de creștere sau degenerative întregite de deficite funcționale specifice carenței respective.

În general, sinteza vitaminelor hidrosolubile (vitaminele B_1, B_2, B_6 și B_{12}, niacina, biotina, acidul pantotenic, acidul folic, colina, vitamina C) și liposolubile (vitaminele A, D, E și K) se realizează de către regnul vegetal sau de microorganisme. Plantele verzi și fructele lor reprezintă sursa principală de vitamine ca atare sau de precursori ai acestora.

Vitaminele, prin participarea lor la catabolism ca biocatalizatori, stimulează reacțiile de oxidare, anabolice și morfogenetice, intrând alături de enzime și hormoni în grupa de substanțe active.

Vitaminele liposolubile A, D, K și E presupun prezența grăsimilor, pentru a fi vehiculate, și a sărurilor biliare, pentru asigurarea absorbției.

Vitaminele hidrosolubile – complexul B, vitamina PP, vitamina H, acidul pantotenic, acidul folic, vitamina C – participă, în general, în structura coenzimelor implicate în reacțiile catalitice de oxido-reducere eliberatoare de energie sau în sintezele asimilatoare.

Rolul fiziologic al vitaminelor și necesarul zilnic sunt prezentate în tabelul 9.I.

Necesarul de minerale al organismului. Un important rol funcțional este asigurat în alimentație de către minerale (sodiul, potasiul, calciul, fosforul, magneziul) care intră în compoziția tuturor structurilor și umorilor organismului, ca și în majoritatea reacțiilor catalitice, al căror aport și bilanț echilibrat sunt indispensabile desfășurării proceselor metabolice.

TABELUL 9.I

Rolul fiziologic al vitaminelor și necesarul zilnic

Vitamine	*Rol fiziologic*	*Necesar zilnic*
	Vitamine liposolubile	–
Vitamina A	– menținerea troficității epiteliilor în creștere; – procesul vederii (formarea retinenului); – funcția de reproducere (dezvoltarea și funcția ovarului, fertilitatea, potența sexuală, mobilitatea spermatozoizilor)	Adult: 5 000 U.I., din care 1/3 caroten Pubertate, adolescență, graviditate: 6 000 U.I.
Vitamina D	– stimularea absorbției intestinale a calciului și indirect a fosforului; – stimularea fosforilării oxidative; – transformarea fosforului organic în fosfor anorganic; – creșterea eliminării de calciu	Adult: 400–600 U.I. Sarcină, lactație: 600–800 U.I.

TABELUL 9.I *(continuare)*

Vitamine	*Rol fiziologic*	*Necesar zilnic*
Vitamina K	– în prezența vitaminei K se elaborează protrombina, proconvertina, factorul antihemofilic B și factorul Stuart; – participă în lanțul respirator ca un catalizator redox	Adult: 0,1 mg Nou-născut: 19 ng Sugar: 1 ng
Vitamina E	– acționează asupra lobului anterior al hipofizei (eliberare de hormoni gonadotropi, elaborare de progesteron, hormoni androgeni); – acțiune antioxidantă; – favorizează sinteza fosfocreatinei; – crește rezistența pereților capilari	Adult: 220 mg
	Vitamine hidrosolubile	
Vitamina B_1 (Thiamina)	– acționează sub formă de coenzimă în metabolismul glucidic; – intervine în transformarea glucidelor în lipide și în activarea lipazei pancreatice; – intervine în metabolismul apei; – are rol în transmiterea influxului nervos; – are efect permisiv colinergic; – menține tonusul vascular și permeabilitatea; – participă în sistemele enzimatice inactivatoare ale hormonilor estrogeni	0,6 mg pentru fiecare 1 000 cal ingerate
Vitamina B_2 (Riboflavina)	– intră în componența flavin enzimelor transportoare de hidrogen (enzime redox); – rol în mecanismul vederii (retină); – rol în sinteza acidului clorhidric de către mucoasa gastrică; – favorizează imunogeneza; – rol în elaborarea hormonilor corticosuprarenali	2–3 mg
Vitamina B_6 (Adermina)	– intră în constituția transaminazelor, carboxilazelor, racemazelor; – contribuie la formarea aminelor biogene și aminoacizilor; – participă la formarea acidului gamma-aminobutiric; – rol în metabolismul glucidic (scindarea glicogenului); – rol în metabolismul lipidelor (sinteză de acizi grași); – absorbția intestinală a vitaminelor din grupul B; – sinteza de anticorpi	3–5 mg

TABELUL 9.I *(continuare)*

Vitamine	*Rol fiziologic*	*Necesar zilnic*
Vitamina B_{12} (Ciancobalamina)	– intervine în procesul de creștere și maturare a eritrocitelor; – intervine în sinteza de ADN; – este coenzimă acceptoare de hidrogen; – este coenzimă în reacțiile de reducere a ribonucleotidelor în dezoxiribonucleotide (etapă necesară în replicarea genică)	5 μg
Vitamina PP	– reprezintă constituentul de bază al coenzimelor NAD și NADP, care ocupă poziții centrale în metabolismul glucidelor, lipidelor și proteinelor	10–15 mg
Vitamina H	– intră în complexe proteice cu funcții de coenzime, ce participă la sinteza acizilor dicarboxilici și tricarboxilici; – acționează în metabolismul aminoacizilor, bazelor purinice, ureei și acizilor grași nesaturați	150–300 μg
Acidul pantotenic	– rol analog cu cel al coenzimei A (metabolismul intermediar)	10–20 mg
Acidul folic	– intră în componența coenzimelor; – intervine în creștere și hematopoieză	0,5–1 mg
Vitamina C	– activează sisteme enzimatice; – contribuie la transformarea dopaminei în noradrenalină; – intervine în metabolismul unor aminoacizi aromatici; – stimulează sistemul hipofizosuprarenal; – acționează ca oxido-reductor reversibil; – contribuie la formarea colagenului și a substanței intracelulare; – metabolismul fierului; – rol antiinfecțios	Lactație: 50–70 mg Adolescenți: 150 mg

Oligoelementele (fier, cupru, cobalt, zinc etc.), deși sunt prezente în cantități extrem de mici, asigură structura unor enzime, a proteinelor transportoare de oxigen, hormoni și substanțe biologic active; în același timp, ele sunt importante substanțe activatoare și inhibitoare enzimatice.

Rolul și necesarul în minerale al organismului sunt prezentate în tabelul 9.II.

TABELUL 9.II

Rolul mineralelor și necesarul zilnic

Elementul mineral	*Rol fiziologic*	*Necesar zilnic*
	Macroelemente	
Sodiul	– principal component al echilibrelor acido-bazic și osmotic; – fenomene bioelectrice; – constituent major al echilibrului hidric	8–10 g

TABELUL 9.II *(continuare)*

Elementul mineral	*Rol fiziologic*	*Necesar zilnic*
Potasiul	– rol în excitabilitate, contractilitate; – rol în metabolismele muscular și nervos; – rol în fenomenele bioelectrice	3–4 g
Calciul și fosforul	– menținerea integrității morfo-funcționale osoase; – excitabilitatea neuro-musculară; – permeabilitatea capilară; – coagularea sângelui	Calciu: 0,8–1,5 g Fosfor: 1,3–2 g
Magneziul	– activator enzimatic; – rol în excitabilitatea neuro-musculară; – rol în contracția musculară	0,2 g
	Oligoelemente	
Fierul	– intră în structura hemoglobinei cu rol în transportul oxigenului; – intră în structura citocromilor celulari cu rol în oxidarea biologică	10 mg
Cuprul	– participă în structura unor enzime cu rol oxido-reductor; – rol în melanogeneză; – rol în imunitatea celulară	2–3 mg
Cobaltul	– acțiune sinergică cu vitamina B_{12}, stimulează formarea eritropoietinei	2 mg/an
Zincul	– intră în structura unor enzime cu rol de oxidare	10–15 mg
Fluorul	– intră în structura țesutului osos	4 mg
Iodul	– intră în structura hormonilor tiroidieni	0,1–0,2 mg

Necesarul de apă al organismului. Necesarul hidric al unui adult este de 2 000–2 500 ml pe zi, din care 1 800–2 200 ml sunt de origine exogenă (1 000–1 500 ml lichide ingerate și 700 ml apă conținută în alimente solide sau semisolide), iar 300 ml sunt de proveniență endogenă (apa de oxidație rezultată din metabolism).

Necesarul de apă se adaptează în funcție de intensitatea proceselor metabolice, temperatura mediului și de cantitatea de solviți ce trebuie eliminată.

De asemenea, necesarul hidric variază cu vârsta, astfel:

Necesarul hidric mediu/kg/zi:

Vârsta	*ml*
sub 1 an	150
la 1 an	125
2 ani	120
4 ani	105
6 ani	95
10 ani	80
14 ani	55
18 ani	45
adult	35

Necesarul de celuloză al organismului. Fibrele alimentare, structuri conținute în plante, sunt considerate în prezent al VII-lea principiu alimentar, alături de proteine, glucide, grăsimi, vitamine, săruri minerale și apă. Nevoile zilnice sunt de 15–20 g/zi (realizabile prin consumul crescut de fructe, legume, pâine graham etc.).

Fibrele alimentare rețin apa, influențează favorabil activitatea bacteriană, cresc volumul materiilor fecale eliminate și accelerează tranzitul intestinal, contribuind esențial la fixarea și eliminarea unor metale, fitotoxine, virusuri, colesterolului, substanțelor cancerigene etc.

9.1.3. RAȚIA ALIMENTARĂ

Cantitatea de factori nutritivi sau de alimente necesare acoperirii nevoilor alimentare ale organismului în unitatea de timp (zi, săptămână) reprezintă rația alimentară.

Rația alimentară trebuie să satisfacă calitativ și cantitativ trebuințele nutritive ale organismului și ea se exprimă fie sub forma nevoilor energetice, fie sub forma nevoilor în factori nutritivi, sau sub forma nevoilor de alimente.

Pentru determinarea rației alimentare se stabilesc întâi nevoile organismului și, în funcție de acestea, se determină conținutul rației în calorii, protide, lipide, glucide, elemente minerale și vitamine, iar apoi, cunoscând compoziția alimentelor naturale, se fixează cantitățile necesare pentru asigurarea aportului energetic și în factori nutritivi.

Acoperirea necesarului energetic trebuie să țină seama de valoarea metabolismului bazal (variabilă în funcție de greutatea corporală, forma și suprafața corporală, vârstă, sex, stări fiziologice – graviditate, alăptare etc.), la care se adaugă cheltuielile de energie pentru ADS (acțiunea dinamic specifică), asigurarea nevoilor fiziologice și igienice, deplasări, activitatea fizică în funcție de profesiune, aspecte care au fost prezentate mai sus.

O alimentație normală va asigura, în același timp, toți factorii nutritivi aflați în raporturi echilibrate între ei și corespunzători, în același timp, stării fiziologice, condițiilor de mediu și caracteristicilor activității pe grupe de profesii.

Într-o alimentație rațională:

a) *proteinele* reprezintă 13–18% din valoarea calorică a acesteia, aproape jumătate fiind de origine animală. Pentru copii, aportul proteic atinge 18%, din care 2/3 proteine de natură animală. Un aport ridicat se păstrează și în sarcină și lactație, pentru ca în eforturile fizice foarte mari (peste 4 500 kcal) să scadă la 12%. În cazul activității la temperaturi scăzute, necesarul proteic se suplimentează cu 2–3% față de cel din condiții normale. Prin proteinele de origine animală este asigurat aportul în aminoacizi, dintre care cei esențiali predomină. Creșterea, convalescența, sarcina și lactația solicită maximal acest aport;

b) *lipidele* acoperă 25–30% din necesarul caloric, crescând la copii, în eforturi mari, până la 35–40%. Minimum lipidic este de 50–60 g/zi la o rație de 3 000 kcal, iar maximum de 150–180 g la o rație de 5 000 kcal. Având un coeficient mare caloric, se va evita consumul exagerat de lipide. La temperaturi scăzute, umiditate, vânt, rația lipidică va crește, spre deosebire de eforturile de viteză, eforturile de altitudine, unde va fi scăzută la 15–20%. În sarcină și la copii este necesar să se asigure cel puțin 15–20% lipide de origine animală (ouă, unt, smântână, brânză);

c) *glucidele*, ca principală sursă energetică, acoperă aproximativ 55–65% din necesarul caloric. Necesarul de glucide va varia între 250 și 550 g. Trebuie menționat că glucidele din fructe conțin în proporții adecvate mineralele și vitaminele indispensabile metabolizării lor;

d) *conținutul de minerale și vitamine* este asigurat de alimentația mixtă obișnuită. În cazul vitaminelor, se va ține seama de modul de preparare al acestora și de necesarul momentan. Un necesar predominant energetic va avea suficiente vitamine hidrosolubile, iar necesarul trofic va pune accentul pe vitaminele

liposolubile. Pentru a asigura realizarea rației alimentare raționale, se vor introduce în alimentația zilnică alimente cu valoare plastică mare (carne, lapte, ouă, pește și produse derivate), la care se vor adăuga alimente cu valoare energetică (făinoase) și cu conținut bogat în vitamine. Tabelul 9. III cuprinde conținutul de glucide, lipide și proteine al principalelor alimente și valoarea lor energetică raportate la 100 g produs integral asimilabil. Substanțele apropiate din punct de vedere caloric (izocalorice), cât și cele apropiate din punct de vedere al conținutului proteic (izotrofice) pot fi schimbate între ele pentru a asigura variația regimului alimentar. Chiar alimente din grupe diferite pot fi schimbate între ele, având valoarea calorică și conținutul proteic proporțional. Se va ține seama la calcul de eventualele pierderi prin pregătit și gătit.

TABELUL 9.III

Conținutul în trofine al principalelor alimente și valoarea lor energetică raportate la 100 g produs integral asimilabil

Alimentul	*Glucide*	*Lipide*	*Proteine*	*Calorii*	*Procent neasi-milat din 100 g*	*Necesar alimentar pentru 100 g*
Lapte de vacă	4,8	4,0	3,5	68	–	100
Brânză slabă de vacă	–	22,0	17,0	97	–	100
Carne slabă de vacă	–	19,1	21,0	215	30	143
Carne slabă de porc	–	22	20,4	243	20	125
Carne slabă de găină	–	2,5	20,0	128	16	118
Ficat bovine	25	3,5	20,0	146	–	100
Salam	–	21,0	17,4	316	–	100
Șuncă presată	–	21,0	18,4	324	–	100
Crap	–	7,1	18,9	104	55	222
Ouă de găină (cca 50 g)	–	10,5	14,0	148	–	–
Cartofi	[illegible]	0,1	2,1	89	15	117
Mazăre verde (boabe)	[illegible]	–	8,4	96	53	212
Spanac	4	–	3,5	25	21	126
Varză	4,5	0,3	1,8	33	27	137
Cireșe amare	19,2	–	1,0	80	12	114
Mere	18	–	0.3	74	8	109
Pere	17	–	0,6	73	14	116
Piersici	14	–	0.9	56	12	114
Prune	17	–	0,6	74	15	117
Struguri	22	–	2,1	100	6	107
Vișine	16	–	1,2	65	11	112
Fasole uscată (boabe)	55	1.8	23,0	303	–	100
Mazăre uscată (boabe)	57	1,5	21,5	323	–	100
Pâine grâu albă	53	1,3	10.3	282	–	100
Orez decorticat	83	–	7,6	351	–	100
Griș	82	–	11,2	354	–	100
Paste făinoase	85	–	9,6	360	–	100
Zahăr	100	–	–	410	–	100
Miere albine	84	–	0,4	335	–	100
Unt	–	99.7	1,0	787	–	100
Slănină	–	67,7	10,0	729	–	100
Untură de porc	–	99,6	0,3	925	–	100
Untdelemn	–	100,0	–	925	–	100
Bere 4% alcool	12	–	0,7	51	–	100
Vin alb 8% alcool	13	–	–	60	–	100

O rație alimentară corespunde normelor atunci când s-a procedat la majorarea cantităților de alimente recomandate cu cantitățile care se pierd prin îndepărtarea părților necomestibile, cu pierderi în factori nutritivi, în cursul proceselor de preparare a mâncărurilor și pierderile digestive.

Pierderile în factori nutritivi se datoresc dizolvării în apa de spălare sau fierbere (glucide, proteine solubile, săruri), precipitării (săruri) sau distrugerii sub acțiunea temperaturii. Pierderile digestive implică acele alimente care rămân neabsorbite și se elimină prin materiile fecale. Ele se apreciază prin coeficientul de utilizare digestivă (C.U.D.) ce reprezintă procentul de substanțe nutritive absorbit din cantitatea ingerată. În general, produsele de origine animală au un coeficient de utilizare digestivă mai ridicat decât cele de origine vegetală.

Datorită faptului că în condițiile unei alimentații mixte se absorb aproximativ 90–92% din factorii calorigeni, și în proporții variate factorii trofinici, valoarea calorică și trofinică reală a rației absorbite și, de fapt, metabolizate este diferită de cea a rației ingerate.

Alimentația rațională și munca. Alimentația este un factor decisiv de contribuție la promovarea și menținerea unei bune capacități de muncă, cu importante implicații în creșterea randamentului. O alimentație rațională, adecvată naturii ocupaționale, va trebui să ia în considerare următoarele elemente:

a) *cheltuiala de energie:* rația alimentară va fi calculată după criteriile care țin seama de cheltuielile bazale, metabolismul de repaus (echivalent mediu = 1,5 kcal/kg/oră), acțiunea dinamic specifică a alimentelor (+10%), coeficienții de utilizare digestivă (C.U.D.), la care se adaugă cheltuielile de energie în funcție de natura profesiei după tabele sau, mai corect, prin măsurarea consumului de oxigen. Observații făcute pe oameni au arătat că restricția ingestiei de alimente micșorează randamentul muncii și, de asemenea, că o rație insuficientă calorică duce la utilizarea proteinelor proprii ca sursă energetică (experimentul Carnegie, experimentul Keys). Tulburări apar chiar dacă rația alimentară este echilibrată optim în ceea ce privește raportul dintre trofine: adinamie, atrofie musculară, degradare fizică și intelectuală.

Încercările de a evidenția creșteri semnificative ale consumului energetic în cursul activității intelectuale nu au dus la rezultate concludente, datorită, probabil, randamentului ridicat al activității neuronilor. Emoțiile, activitățile psihice stresante sunt, dimpotrivă, asociate cu creșterea metabolismului prin intermediul secreției de adrenalină;

b) *aportul de trofine, ritmul de alimentare:* glucidele reprezintă principalul combustibil în activitatea musculară; totuși, alimentația în care grăsimile furnizează mai puțin de 10% din valoarea ei energetică micșorează capacitatea de efort fizic și, în plus, toleranța la frig. Creșterea exagerată a caloriilor provenind din lipide în detrimentul celor din glucide micșorează, de asemenea, capacitatea de efort. Creșterea proporției de lipide în rație, peste 20–25% din rația calorică totală, se recomandă numai celor cu activitate fizică grea (fără datorie de oxigen), având efecte pozitive asupra randamentului, ca și în cazul muncii la temperaturi scăzute. În caz că activitatea fizică depusă de subiect nu este pe măsura ingestiei de lipide, apare pericolul aterosclerozei.

Cantitatea de proteine trebuie majorată proporțional cu valoarea calorică a rației alimentare, având în vedere că nevoia de proteine a muncitorilor cu activitate fizică este cu cel puțin 50% mai mare decât a celor care practică profesii sedentare.

În ceea ce privește vitaminele, dacă necesitățile au fost atinse, suplimentarea nu mai are valoare. Totuși, unii autori recomandă creșterea ingestiei de vitamine (în special tiamină și niacină) în cazul creșterii cheltuielilor energetice.

În activitatea intelectuală, ca și în eforturile musculare intense, se impune suplimentarea nevoilor organismului în minerale (de exemplu, fosfor). Când efortul se desfășoară în condiții de temperatură ridicată, nevoia de ClNa crește. Printr-o alimentație alcalinigenă, bogată în fructe și legume, sau prin suplimentarea rației cu săruri alcaline, s-a putut prelungi timpul de lucru cu 30–100% și a crescut performanța de efort (Andrier, 1964).

S-au constatat efecte pozitive asupra forței de muncă atunci când: orarul meselor a fost fix, masa principală nu a fost consumată în intervalul de mare activitate fizică sau intelectuală, mesele au fost fracționate iar micul dejun consistent (recomandare valabilă când se lucrează ziua) și, de asemenea, atunci când s-a acordat toată grija ambianței și timpului necesar servirii mesei.

Alimentația rațională în cursul creșterii și dezvoltării fizice și intelectuale a individului. Influența alimentației asupra creșterii și dezvoltării a fost demonstrată de multiple observații, experimente și cercetări

populaționiste. Astfel, cele mai multe din ipotezele care stau azi la baza fenomenului de accelerație (fenomen de intensificare progresivă de la o generație la alta a tuturor proceselor creșterii și dezvoltării fizice și psihice) pun pe primul plan modificarea alimentației.

Dintre toate procesele care influențează creșterea, sinteza proteică este procesul fundamental. Regimul sărac în proteine are drept efect deficiențe ale creșterii în greutate și înălțime, începând chiar cu produsul de concepție. Numeroase cercetări comparative efectuate în diverse țări au arătat situarea mediei greutății și taliei la valori inferioare, față de martori, la copiii a căror alimentație era carențată mai ales în proteine biologic superioare și, de asemenea, tulburări de comportament, scăderea capacității de elaborare a reflexelor condiționate, pierderea dorinței de explorare etc. Primele șase luni de viață, îndeosebi, și vârsta preșcolară (0–6 ani) reprezintă perioada cea mai vulnerabilă pentru individ în cazul unei nutriții defectuoase.

Promovarea unei bune creșteri și dezvoltări fizice și intelectuale a individului impune în primul rând asigurarea unei alimentații raționale, echilibrată, variată și suficientă calitativ și cantitativ a mamei. O atenție aparte trebuie acordată alimentației sugarului cu lapte matern, cu care s-au obținut cele mai bune rezultate.

Alimentația rațională și longevitatea. Se consideră, în general, că nevoile calorice scad cu vârsta odată cu scăderea cheltuielilor energetice.

Recomandările F.A.O. privind aportul energetic în funcție de vârstă sunt redate în tabelul 9.IV.

TABELUL 9.IV

Vârsta (ani)	*Restricție pe fiecare etapă %*	*Restricție cumulativă %*	*Aportul față de adultul de 25 de ani %*
25–35	3	3	97
35–45	3	6	94
45–55	7,5	13,5	86,5
55–65	7,5	21	79
65–75	10	31	69

Odată cu înaintarea în vârstă, rația de glucide va fi moderată, nedepășind 300 g/zi, sursa importantă a acestora fiind amidonul și fructoza.

Un deziderat esențial este scăderea grăsimilor din alimentația subiecților de după 40 de ani, mai ales la cei cu activitate fizică redusă. Bătrânii tolerează mai greu ingestia de grăsimi, variațiile lipidelor în sânge sunt mai ample și durabile.

Rația zilnică optimă este în jur de 1 g/kg greutate corporală, acoperind cel mult 20–30% din nevoile calorice. Se reduc cu predilecție grăsimile, uleiurile vegetale având acțiune favorabilă datorită acizilor grași polinesaturați.

Cei mai mulți autori apreciază în prezent că reducerea rației de proteine este o eroare, mai ales că ea se asociază cu deficiențe în masticație, digestie, absorbție și asimilație. Se recomandă drept rație optimă 1,2–1,5 g/kg corp/zi, din care 50% să fie acoperită din proteine animale bogate în aminoacizi esențiali.

Vitaminele și mineralele ocupă un loc aparte în alimentația longevivilor. Cantități sporite de vitamine se introduc numai pe cale naturală (fructe, legume, brânzeturi proaspete, pâine integrală), evitându-se vitaminoterapia sintetică, care poate duce la dezechilibre riscante la bătrânețe.

Ca substanțe minerale, necesitățile sunt sporite în calciu și fosfor, aportul va fi corect în fier și potasiu, iar sodiul limitat.

Alimentația de protecție. Alimentația rațională trebuie să constituie și un important factor de creștere a rezistenței organismului, îndeosebi a capacității de apărare dobândite mai ales prin anticorpogeneză și mai puțin a sistemului de apărare nespecifică, considerat predominant genetic și afectat, în consecință, de alimentație numai în condiții extreme. Rolul pozitiv pe care îl au îndeosebi proteinele în apărarea antiinfecțioasă a fost demonstrat cu prisosință prin numeroase experimente. Indiferent de natura agentului patogen, cantitatea, dar, mai ales, calitatea aminoacizilor încorporați în hrană au o deosebită importanță atât pentru apărarea celulară (fagocitară), cât pentru cea umorală (anticorpogeneza), în mod special.

Alimentația de protecție, prin suplimentarea cu proteine și vitamine, acționează și asupra agresiunii diferitelor substanțe toxice din mediu pătrunse în organism în cazul expunerii ocazionale sau mai îndelungate (noxe profesionale etc.), prin conjugarea și eliminarea acestora și regenerarea enzimelor hepatice.

Principalele criterii ale conceptului de alimentație rațională. Instituirea unei alimentații raționale a individului trebuie să atingă obligator următoarele obiective:

a) asigurarea tuturor trofinelor necesare în cantități optime (proteine vegetale și animale, lipide vegetale și animale, glucide complexe și simple, vitamine, minerale, celuloză);

b) asigurarea echilibrului și proporției optime între trofine;

c) realizarea unei concordanțe între nevoi și aport;

d) asigurarea unei bune stări de nutriție, realizată prin cunoașterea valorii nutritive a produselor alimentare disponibile în vederea alcătuirii unei rații complete și echilibrate, a influenței proceselor tehnologice de preparare asupra alimentelor (distrugere, inactivare etc.), precum și a gradului de utilizare digestivă a hranei ingerate;

e) asigurarea unei alimentații adecvate vârstei, activității profesionale, stării fiziologice (graviditate, lactație, copii în dezvoltare), ca și în vederea creșterii rezistenței antiinfecțioase și antitoxice a individului;

f) alimentația diversificată; meniul zilnic să conțină alimente din toate cele șapte grupe în cantități corespunzătoare;

g) asigurarea variației regimului alimentar (fiecare masă să aibă produse atât de origine animală, cât și vegetală, evitarea combinațiilor neadecvate de alimente, de exemplu glucid-glucid, a folosirii aceluiași aliment la două mese în aceeași zi și a aceluiași aliment de două ori la aceeași masă, chiar dacă forma de pregătire diferă;

h) prevenirea nocivității alimentelor și evitarea consumării unui produs alimentar insalubru, ceea ce presupune: cunoașterea sursei agenților biologici și chimici ce pot fi vehiculați de alimentație, mijloacele de prevenire, respectarea riguroasă a condițiilor igienico-sanitare pe tot circuitul alimentelor;

i) proprietățile organoleptice ale alimentelor să corespundă deprinderilor consumatorilor (produse salubre, mâncare variată, corect pregătită, care să determine și să mențină senzația de sațietate cel puțin 4–5 ore, realizând starea de confort);

j) repartizarea rațională a rației alimentare în cursul zilei (3–4 mese la interval de 4–5 ore, care asigură o cantitate redusă de alimente la fiecare priză, digestie facilitată, coeficient de utilizare digestivă mărit, metabolism favorizat, stare generală mai bună): în cadrul ritmului de trei mese pe zi, repartiția cantitativă va fi următoarea: dimineața – 30%, prânz – 50%, seara – 20%; la ritmul de patru mese pe zi: dimineața – 25%, gustarea – 15%, prânz: 35–40%, seara: 15–20%;

k) asigurarea rației cu material fibros (efect enterokinetic) și a unui volum corespunzător fiecărei mese (mai mare la cei cu alimentație predominant vegetală și mai mic la cei cu alimentație predominant animală);

l) respectarea condițiilor fiziologice generale de alimentare: fixitatea orelor de masă (condiționarea senzației de foame, condiționarea secretorie, motorie, neuro-umorală etc.), asigurarea unei ambianțe adecvate, ordinea felurilor din meniu, temperatura potrivită a alimentelor, acordarea unui timp suficient servirii mesei etc.

Idealul nutrițional spre care se tinde este acela de a furniza organismului cantitatea și calitatea exactă de alimente, de structură și energetice, de care acesta are nevoie la un moment dat.

9.2. FIZIOLOGIA DIGESTIEI

Prin digestie se înțelege totalitatea fenomenelor mecanice, chimice și fizico-chimice care asigură procurarea, transformarea, transportul și absorbția substanțelor alimentare în vederea preluării și asimilării lor de către organism.

Ca parte esențială a nutriției, digestia realizează ingerarea, prelucrarea și dezintegrarea alimentelor complexe în principii alimentare simple (nutrimente), pentru a putea fi utilizate la nivelul țesuturilor și organelor în scop plastic, energetic și funcțional.

Pentru a asigura nevoile energetice și plastice ale materiei vii, nutriția cuprinde procese complexe legate de aport (alimentația), de descompunere enzimatică a alimentelor în monomeri cu greutate moleculară mică, capabili de a pătrunde în mediul intern (digestia) și de trecere și transport al acestora la beneficiar (absorbția).

Digestia propriu-zisă se efectuează în mod diferit în seria animală. La unicelulare are loc intracelular, în vacuolele digestive, cu ajutorul echipamentului enzimatic lizozomal; substanțele preluate din mediul extern prin fagocitoză (ingerarea de particule) și prin pinocitoză (ingerarea de substanțe solvite) sunt astfel descompuse până la substanțe elementare, care trec prin membrana vacuolară pentru a fi orientate spre locul de întrebuințare. La pluricelulare, digestia se realizează în lumenul diferitelor segmente ale tubului digestiv, sub acțiunea catalitică a enzimelor, furnizate de glandele mucoase din segmentele respective sau din glandele anexe (salivare, pancreas, ficat). Mediul de reacție joacă un rol hotărâtor în aceste procese catalitice. La rândul său, absorbția devine un proces fizico-chimic complicat, de traversare a nutrimentelor prin epiteliul intestinal activ în vederea pătrunderii lor în mediile interne.

La om, etapele amintite sunt bine reprezentate. Digestia constă din înlănțuirea unor complicate procese chimice precedate de fenomene mecanice de micșorare a particulelor alimentare ingerate. Omul fiind omnivor, acțiunea catalitică enzimatică este întărită de mediul lichidian din etajul respectiv al tubului digestiv. Digestia începe în gură, unde alimentele suferă primele transformări mecanice și chimice.

Digestia bucală este dominată de procesele mecanice, prin care alimentele ingerate sunt fărâmițate și amestecate cu salivă; acest act complex motor, conștient, necesită intervenția scoarței cerebrale. Procesele enzimatice sunt sărac reprezentate; ptialina, alfa-amilaza salivară acționează la pH neutru și numai asupra amidonului fiert sau copt, descompunându-l în lanțuri scurte de 2–3 monozaharide.

Digestia gastrică continuă fărâmițarea mecanică a alimentelor începută în cavitatea bucală. Substanțele alimentare sunt reținute în stomac o perioadă suficient de lungă atât în vederea amestecării lor cu sucul gastric, cât și pentru acțiunea catalitică exercitată asupra proteinelor și lipidelor de către enzimele specifice, excepție făcând amilaza salivară, ale cărei efecte încetează la scurt timp după pătrunderea alimentelor în mediul gastric acid. La sugar, în stomac este asigurată și digestia parțială a laptelui.

Digestia în intestinul subțire are loc mai ales în prima jumătate a acestuia, prin bogăția enzimatică oferită de sucul intestinal și de cel pancreatic, în prezența bilei, asigurând completa descompunere a alimentelor și crearea posibilității de străbatere a mucoasei de către acestea spre mediul intern al organismului. În acest sens, digestia în intestinul subțire este esențială și singura indispensabilă proceselor de nutriție.

În sfârșit, digestia intestinului gros completează într-o oarecare măsură, prin flora saprofită de fermentație și putrefacție, procesele digestiei enzimatice. Putrefacția, localizată în a doua porțiune a intestinului gros, se realizează sub acțiunea bacililor putreficus, perfringens, aminofilus și sperogenes, constând din dezaminarea și decarboxilarea resturilor proteice nedigerate, formatoare de baze aminice cu reacție bazică și toxicitate mare: dezaminarea fenilalaninei produce acid benzoic, a tirozinei → fenol, a triptofanului → indol și scatol, a argininei → ornitină și putresceină, a lizinei → cadaverină, a histidinei → histamină etc. Absorbiți, acești compuși sunt conjugați în ficat. Cele două procese se găsesc în echilibru în condiții fiziologice.

Penetrarea și absorbția substanțelor simple prin peretele tubului digestiv se face cu preponderență în intestinul subțire, prin transport pasiv (bazat pe legi fizice) și mai ales prin transport activ (bazat pe legi biologice), asigurând trecerea a peste 90–95% din substanțele ce intră pe cale digestivă în organism. Acest procent ridicat se datorește suprafeței mari a mucoasei intestinului subțire și vascularizației sanguine și limfatice bogate la acest nivel.

Absorbția bucală și cea gastrică, deși prezente, asigură un procent insignifiant în aportul general digestiv. Absorbția în intestinul gros este limitată la apă, glucoză, săruri, ioni (Na^+, Cl^-), unii acizi aminați, săruri biliare, vitamine, baze azotate. Proprietatea absorbantă a intestinului gros este utilizată în terapeutică în cazul administrării de medicamente pe cale rectală și în cazul clismelor nutritive.

În afară de digestia clasică cavitară extra- și intracelulară, s-a pus în evidență o a treia formă de digestie, digestia de contact (sau de membrană). Ea apare ca etapă obligatorie în momentul în care substanțele alimentare vin în contact cu suprafața externă a membranei celulare intestinale și este asigurată de enzimele structurilor subcelulare (aminopeptidaze, esteraze, lipaze etc.).

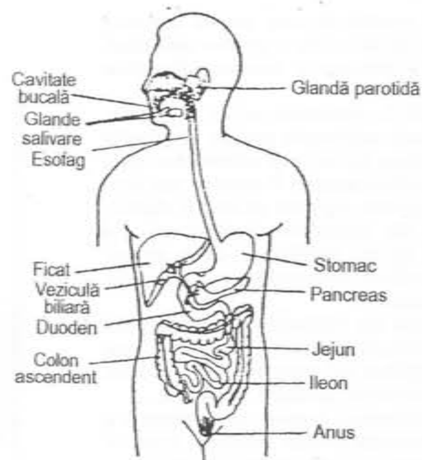


Fig. 9.1. Reprezentarea schematică a aparatului digestiv.

Date de anatomie funcţională a aparatului digestiv. Aparatul digestiv este format din tubul digestiv şi glandele anexe (glande salivare, ficatul, pancreasul).

Segmentele tubului digestiv sunt reprezentate de: cavitatea bucală, faringe, stomac, intestin subţire (duoden, jejun şi ileon) şi intestin gros (colonul ascendent, transvers, descendent) (fig. 9.1). Cavitatea bucală reprezintă prima parte a tubului digestiv, ce comunică în partea anterioară cu mediul extern prin orificiul bucal şi posterior cu faringele, fiind despărţită de fosele nazale prin bolta palatină.

Arcadele dentare împart cavitatea în două compartimente: vestibulul bucal şi cavitatea bucală propriu-zisă, în care se găsesc organe specializate: limba şi dinţii.

Cavitatea bucală este tapetată cu o membrană mucoasă ce se continuă la nivelul buzelor cu un epiteliu stratificat asemănător pielii.

Mucoasa bucală secretă mucus şi enzime, dar cea mai mare parte a secreţiei cavităţii bucale provine din glandele salivare. Muşchii bucali sunt sub control voluntar, fiind implicaţi în masticaţie şi parţial în deglutiţie.

Limba este un organ musculo-fibros acoperit de mucoasă prevăzută cu ridicături numite papile (fungiforme şi circumvalate), în pereţii cărora se găsesc mugurii gustativi ce reprezintă receptorii analizatorului gustativ (chemoreceptori).

Faringele este un tub larg prin care trec alimentele şi aerul, constituind o răspântie a căilor respiratorie şi digestivă, făcând legătura dintre fosele nazale şi laringe, precum şi dintre cavitatea bucală şi esofag. În peretele posterior al faringelui, înapoia limbii, se găsesc amigdalele (ţesut limfoid), cu rol în reţinerea bacteriilor şi toxinelor.

Esofagul, situat în torace, reprezintă un segment tubular, lung de 25–30 cm la individul adult, ce realizează legătura dintre faringe şi stomac.

Musculatura esofagului este striată şi netedă, inervată de fibre somatice şi vegetative, ambele de origine vagală.

În porţiunile iniţială şi finală ale esofagului se găsesc două sfinctere, respectiv sfincterul esofagian superior (faringo-esofagian), format din muşchiul cricofaringian striat şi constrictorul faringian neted, care previn intrarea aerului în esofag, şi sfincterul esofagian inferior (gastro-esofagian), cu musculatură netedă, care previne refluxul gastro-esofagian.

Stomacul, cel mai dilatat segment al tubului digestiv, se găseşte în abdomen, având forma de „cârlig de undiţă", cu două feţe (anterioară şi posterioară), două margini sau curburi (marea şi mica curbură) şi două orificii: cardia, prin care comunică cu esofagul, şi pilorul, ce asigură legătura cu intestinul subţire.

Din punct de vedere anatomo-funcţional, stomacul prezintă o porţiune verticală, constituită din fundul stomacului (fornix sau camera cu aer) şi corpul stomacului, şi o porţiune orizontală, formată din antrul şi canalul piloric ce comunică cu duodenul prin orificiul piloric.

Mucoasa gastrică este prevăzută cu glande gastrice, şi anume: glande cardiale şi pilorice, care secretă mucus, glande ale fundului şi corpului stomacului, care secretă pepsină, HCl, şi celule accesorii, ce secretă mucus.

Intestinul subţire este cel mai lung segment (4–5 m), care se întinde de la pilor la valvula ileo-cecală, prin care se deschide în colonul ascendent. Prima porţiune, duodenul, are forma de potcoavă şi cuprinde în concavitatea sa capul pancreasului. Este prevăzut cu glande de tip intestinal. Jejunul şi ileonul prezintă la nivelul mucoasei vilozităţi care măresc suprafaţa de absorbţie.

Intestinul gros, ultimul segment al tubului digestiv, de 1,7–2 m, are în compunerea sa cecul (zonă situată sub valvula ileo-cecală şi terminat în fund de sac prevăzut cu apendicele vermiform) şi colonul, care formează un cadru prin segmentele sale – ascendent, transvers, descendent şi sigmoid; rectul, ultima porţiune a intestinului gros, se termină cu canalul anal, care se deschide prin anus.

Mucoasa intestinului gros nu prezintă vilozităţi, dar sunt prezente, în schimb, celule care secretă mucus.

Structura microscopică a peretelui tractului gastro-intestinal este unitară, reprezentată de următoarele straturi (fig. 9.2):

a) Mucoasa este formată din epiteliu, lamina propria şi muscularis mucosae; lamina propria conţine fibre de colagen şi elastice, diferite tipuri de glande, noduli limfatici şi capilare.

Muscularis mucosae este reprezentată de fibre musculare netede circulare, ale căror contracţii formează pliuri ale mucoasei şi care, în zonele cu vilozităţi, împing sângele şi limfa cu substanţele absorbite din lumenul intestinal.

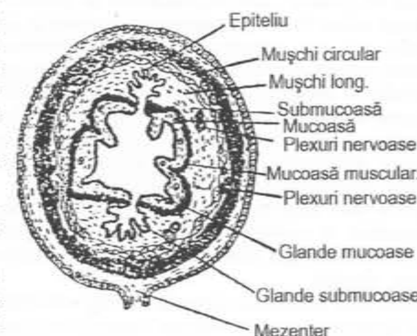


Fig. 9.2. Structura peretelui gastro-intestinal.

b) Submucoasa conţine un strat tisular bogat în fibre elastice şi de colagen, cu frecvente vase de sânge ce îl traversează. Tot aici, există o reţea nervoasă dispusă în plexuri (plexurile Meissner, cu rol atât senzitiv, cât şi motor pentru muscularis mucosae şi glandele secretoare).

c) Stratul muscular, cu fibre netede circulare interne şi longitudinale externe, are rolul de amestecare şi propulsie a chimului intestinal; conţine plexurile motorii Auerbach care, împreună cu plexurile Meissner, constituie un sistem nervos intrinsec, bine reprezentat şi interconectat, care coordonează autonom activităţile secretorie şi motorie ale tractului gastro-intestinal.

d) Adventicea (tunica externă) este constituită din ţesut conjunctiv lax, în jurul faringelui, esofagului şi părţii inferioare a rectului, şi dintr-un ţesut conjunctiv dens, acoperit de seroasa peritoneală, în celelalte segmente ale tubului digestiv.

9.2.1. DIGESTIA BUCALĂ

Sub termenul generic de digestie bucală se înţelege etapa buco-faringo-esofagiană a digestiei care, în principal, se caracterizează printr-o serie de modificări fizice suferite de alimentele introduse în gură. Începând cu prehensiunea, act conştient, şi continuând cu masticaţia şi insalivaţia, în cavitatea bucală au loc formarea şi pregătirea bolului alimentar ce va ajunge în stomac prin actul deglutiţiei.

Secreţia salivară participă atât la formarea bolului alimentar în timpul masticaţiei, cât şi la hidroliza enzimatică a amidonului, ca fenomen chimic ce întregeşte manifestările mecanice ale digestiei bucale.

9.2.1.1. Secreţia salivară

Saliva este produsul de secreţie al celor trei perechi de glande salivare anexate cavităţii bucale. Glandele salivare, fiind exocrine, îşi varsă produşii de secreţie la exterior printr-un canal, pe suprafaţa epitelială a buco-faringelui. Ele prezintă două tipuri principale de celule: seroase, care sunt bogate în depozite de zimogen şi a căror secreţie este ptialina; mucoase, ce conţin granule de mucinogen, precursorul produsului de secreţie – mucina; există şi un al treilea tip de celule – mixte. Cele trei perechi de glande salivare sunt:

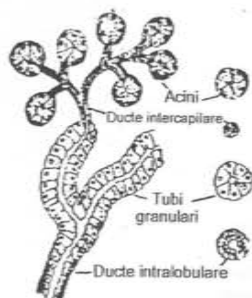


Fig. 9.3. Organizarea structurală a glandei submaxilare.

– *glandele parotide*, de tip seros, situate în lojile parotidiene lângă conductul auditiv extern, cu greutate de 25–30 g. Produsul de secreție fluid și transparent (saliva de diluție) este eliminat la exterior, prin canalul Stenon, în vestibulul gurii, în dreptul celui de al doilea molar superior:

– *glandele submaxilare*, cu celule de tip mixt și seros (fig. 9.3) sunt situate sub planșeul bucal, în vecinătatea unghiului intern al mandibulei. Fiecare glandă cântărește aproximativ 7 g și își elimină produsul de secreție prin canalul Wharton, lateral frâului limbii. Saliva submaxilară este mai vâscoasă și are rol în gustație;

– *glandele sublinguale*, formate mai ales din acini micști, se găsesc deasupra planșeului bucal, în loja sublinguală, având o greutate de 3–5 g fiecare. Produsul de secreție se elimină prin canalele Rivinius (5–6) în apropierea frâului limbii sau, uneori, printr-un canal unic, numit canalul Bartholin. Saliva secretată de glandele sublinguale este bogată în mucină și are rol în formarea bolului alimentar (salivă de deglutiție).

Pe lângă glandele salivare principale, mai există și o serie de glande salivare accesorii (cu acini mucoși) în pereții mucoasei bucale, cu rol mai puțin important.

Saliva. Este un lichid incolor, opalescent, vâscozitatea depinzând de proveniență și condițiile de excreție. La om, cantitatea de salivă secretată în 24 de ore variază de la 100 la 1 500 ml, la cal 40–50 de litri, iar la bovine peste 50 de litri. În perioadele de activitate secretorie, debitul poate crește la om până la 900 ml/oră. Densitatea salivei variază între 1,003–1,008 [punctul crioscopic = (–0,2°) – (–0,4°C)]. Reacția salivei este slab acidă, cu un pH = 6,0–7,0. Saliva conține 99,4% apă și 0,6% substanțe solide (reziduu uscat), din care 0,2 g% anorganice și 0,4 g% organice, inclusiv celulele (epitelii, leucocite).

Substanțele minerale ale salivei sunt reprezentate mai ales de combinații ale potasiului (concentrații mai mari decât în sânge), de clor, sodiu, bicarbonați și fosfați. Clorurile din salivă activează ptialina.

Substanțele organice sunt reprezentate de epitelii, leucocite și mucină (0,2 g/dl), enzime și alte proteine (0,15 g/dl), restul fiind substanțe organice neazotate.

Principala enzimă din salivă este reprezentată de *alfa-amilaza salivară (ptialina)* care scindează amidonul, acțiune continuată și în stomac încă aproximativ 1/2 de oră. Amilaza descompune amidonul copt sau fiert în dextrine, polimeri cu moleculă mai mică. O altă enzimă este *lipaza* – care se găsește în saliva nou-născuților și care descompune tributirina din lapte. În salivă se mai găsește și *lizozim*, enzimă cu rol bactericid ce distruge capsula glicozidică a microbilor. Recent s-a pus în evidență și o enzimă proteolitică numită *kalicreină*, implicată în formarea de plasmakinine, vasodilatatoare locale.

Dintre proteine, *mucina* are rol important în formarea bolului alimentar. De asemenea, în salivă sunt prezente, la 80% din populație, aglutininele sistemului de grupe sanguine AB0, cu importanță în medicina legală.

Substanțele azotate neproteice sunt reprezentate de uree, acid uric, aminoacizi, creatinină. Dintre substanțele neazotate care intră în compoziția salivei menționăm acidul lactic.

Mecanismul secreției salivare și rolurile salivei. Celulele salivare acinoase secretă în porțiunea inițială a tubilor o salivă primară, care de-a lungul tubilor va suferi modificări în compoziția sa, rezultând saliva finală.

Saliva primară conține apă, ptialină și/sau mucină, uree și aminoacizi într-o soluție de ioni reprezentați de Na^+, K^+, HCO_3^- în concentrații izotonice cu plasma.

Celulele care formează tubulii au o ultrastructură caracteristică celulelor secretoare ce suferă modificări citologice în timpul secreției salivare.

Apa și toți ionii salivei primare provin din plasmă, cu excepția celui carbonic, care rezultă și din metabolismul celular al glandelor salivare.

Saliva primară își modifică compoziția pe măsura avansării ei în ductele salivare (apariția de ioni noi, modificări ale raporturilor ionilor), prin schimburi cu sângele din capilarele peritubulare, înainte de a ajunge în canalele excretoare.

Modificările de compoziție cele mai importante au loc datorită proceselor de transport care deplasează K^+ și Na^+ în ambele sensuri prin traversarea pereților tubilor.

Astfel, K^+ este secretat activ la schimb cu Na^+, care se reabsoarbe activ, mișcarea celor doi ioni fiind influențată de hormonii mineralocorticoizi (aldosteron), într-o manieră analogă acțiunii de la nivel renal, în saliva finală, concentrația ionului de K^+ este de aproximativ opt ori mai mare decât în sânge (40 mEq/l față de 5 mEq/l).

Reabsorbția în exces a Na^+ față de secreția K^+ creează în ductele salivare o negativitate în jur de –70 mV, care determină o reabsorbție pasivă a ionului de Cl^- direct proporțională cu reabsorbția de Na^+.

În același timp, are loc o secreție a anionului HCO^- (probabil activă, ajungând la o concentrație de 2–3 ori mai mare decât în plasmă), precum și a iodului.

În cazul în care rata fluxului salivar crește (salivație abundentă), timpul necesar pentru resorbție și secreție este mai scurt, ceea ce va determina creșterea conținutului salivar în Na^+, în timp ce K^+ se va concentra numai de patru ori mai mult decât în plasmă.

În prezența unei eliberări în exces a aldosteronului, reabsorbția de Na^+ și Cl^-, precum și secreția de K^- sunt mult amplificate, ducând la o scădere a concentrației în salivă a primilor doi ioni apropiată de zero și la o creștere a concentrației de K^+.

Creșterea eliminării de K^+ prin salivă timp îndelungat poate duce în anumite stări patologice la o depleție serioasă a acestui ion (hipokaliemie severă).

Efectul net al sumei ionilor absorbiți face ca aceștia să predomine față de cei secretați, încât, în final, saliva este hipotonică. Cu toate că gradientul osmotic al plasmei este mai ridicat decât al salivei, relativ o mică cantitate de apă este reabsorbită prin pereții ductelor din cauza permeabilității scăzute la apă a epiteliului canalelor.

O serie de modificări ale sucului primar salivar sunt rezultatul difuziunii pasive (de exemplu, ureea). Altele provin datorită transportului activ prin celule (iodul este secretat alături de K^+ în salivă, de asemenea, la o concentrație care poate fi de câteva ori mai ridicată decât cea din plasmă).

Schimburile ionice sunt favorizate la nivelul glandelor salivare de circulația sanguină, care se face în contracurent printr-un veritabil sistem port dispus în serie (fig. 9.4).

În condiții bazale, saliva este secretată în cantitate de 0,5 ml/min, exceptând perioada de somn, când cantitatea este foarte mică. Secreția salivară joacă un rol major în menținerea stării de igienă a țesuturilor orale. Cavitatea bucală este încărcată cu bacterii patogene cu acțiune distructivă și favorizante ale apariției cariei dentare.

Saliva previne procesele de deteriorare bucale pe trei căi: (*a*) fluxul salivar ajută la eliminarea bacteriilor patogenice, ca și a particulelor alimentare de suport al acestora; (*b*) conține în mod obișnuit factori de distrugere antibacterieni (lizozim – enzimă proteolitică, ioni de tiocianat); (*c*) în salivă sunt prezente adesea concentrații semnificative de anticorpi.

În absența salivei, țesuturile orale se pot ulcera și infecta, fenomene la care se adaugă apariția rapidă a cariilor dentare.

Pentru recoltarea salivei la animal se procedează la efectuarea de fistule salivare experimentale, fie temporare, prin introducerea unor canule în canalul de excreție al glandei, fie permanente, prin exteriorizarea la suprafața pielii a canalului. La om, obținerea de salivă pură poate fi făcută din canularea canalului excretor cu un tub de plastic prevăzut cu o capsulă în care se face vid.

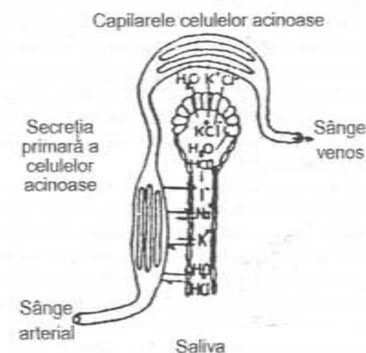


Fig. 9.4. Dinamica schimbului de electroliți în cursul formării salivei în glanda parotidă.

Saliva îndeplinește următoarele roluri:

– facilitează masticația și deglutiția, lubrifiind mucoasa și alimentele;

– solubilizează substanțele alimentare pentru a le pune în contact cu papilele gustative și a face posibilă stimularea acestora și apariția senzației de gust;
– lubrifiază mucoasa bucală și linguală, favorizând vorbirea;
– exercită o acțiune degradativă asupra glucidelor, descompunând amidonul până la stadiul de maltoză;
– secreția salivară prezintă proprietăți bactericide;
– reprezintă o cale de eliminare a unor substanțe toxice, microorganisme și uree.

Reglarea secreției salivare. Secreția salivară este declanșată numai pe calea impulsurilor nervoase. Glandele salivare sunt lipsite de control umoral, dar unii hormoni pot influența funcționalitatea acestora.

Secreția poate fi stimulată pe căile:
– reflexă, prin stimularea mecanică a receptorilor tactili sau prin stimularea chimică a receptorilor gustativi din mucoasa bucală și cea linguală;
– asociată, prin activitatea musculaturii masticatorii și a deglutiției;
– psihică, prin vederea, mirosirea sau aducerea aminte a alimentelor;
– umorală, directă asupra centrilor salivari.

Arcurile reflexe excito-secretoare salivare sunt constituite de:
– căile aferente senzitive, reprezentate de ramurile nervilor lingual, glosofaringian și vag;
– centrii salivari din substanța reticulată de la nivelul joncțiunii dintre bulb și protuberanță;
– căile aferente secretoare, care se împart pentru următoarele glande astfel:

• *glanda parotidă:*

a) fibrele parasimpatice (colinergice), cu origine în nucleul salivar inferior din bulb, ce se atașează nervului glosofaringian (IX). Fibrele se separă de nervul glosofaringian la nivelul găurii jugulare, pătrund în nervul Jacobson (care își are originea în ganglionul Andersch), apoi trec în nervul mic pietros superficial și ajung în ganglionul otic, unde fac sinapsă fibre postganglionare. Acestea urmează mai departe traiectul nervului auriculo-temporal, ramură a trigemenului, până la glanda parotidă;

b) fibrele simpatice (adrenergice), ce pleacă din măduva cervico-dorsală, de la nivelul segmentelor D_1–D_2 din coarnele laterale. Părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare și, pe calea ramurilor comunicante albe, ajung în lanțul ganglionar simpatic, unde fac sinapsa în ganglionul cervical superior. Fibrele postganglionare urmează traiectul ramurii comunicante cenușii și trec fie în nervii micști, fie pătrund în glandă odată cu arterele;

• *glandele submaxilară și sublinguală:*

a) fibrele parasimpatice, ce pornesc din nucleul salivar superior situat în protuberanță, urmează apoi calea nervului intermediar Wriesberg, trec fără întrerupere prin ganglionul geniculat al facialului și coboară pe traiectul acestuia până la nervul coarda timpanului, care, în apropierea cavității bucale, se unește cu nervul lingual. Fibrele părăsesc nervul lingual în planșeul bucal și fac sinapsa în mai mulți ganglioni mici, situați în hilul glandei submaxilare, sau în ganglionul sublingual, în cazul celor care inervează glanda sublinguală;

b) fibrele simpatice, ce ies din măduvă prin rădăcinile anterioare ale segmentelor D_1–D_6, urmează calea simpatică a ramurilor comunicante albe și ajung în lanțul ganglionar simpatic, făcând sinapsa în ganglionul cervical superior, de unde pătrund în glandă odată cu ramificațiile arterelor (fig. 9.5);

• *glandele parietale* (din obraji, buze, bolta palatină, peretele faringian) primesc inervația secretoare de la nervul glosofaringian.

Pe plan funcțional, cele două sisteme de inervație (colinergic și adrenergic) se completează. Astfel, excitarea corzii timpanului dă un răspuns salivar prompt, cu o salivă abundentă, fluidă, lăsând o cantitate mică de reziduu uscat; excitarea cordonului simpatic cervical determină apariția tardivă a unei salive în cantitate mică, mai vâscoasă și mai bogată în constituenți organici. De aceea, salivația fiziologică trebuie considerată ca rezultanta efectelor concertate ale celor două inervații, nu în sens antagonist, ci complementar. Substanțele parasimpatomimetice (acetilcolina) și cele parasimpatotrope (pilocarpina) măresc secreția salivară, în timp ce parasimpatoliticele (atropina), o reduc.

Declanșarea secreției salivare se notează prin:

a) *secreția prin mecanism reflex necondiționat*, care este cea mai importantă. Mișcarea maxilarelor în timpul masticației, mobilizarea corpilor străini în gură, contactul mucoasei bucale și a celei linguale cu substanțe pulverulente insipide sau alimente sapide, cu produse acide sau amare, declanșează o salivație a cărei intensitate se adaptează cantitativ și calitativ la condițiile care au provocat-o.

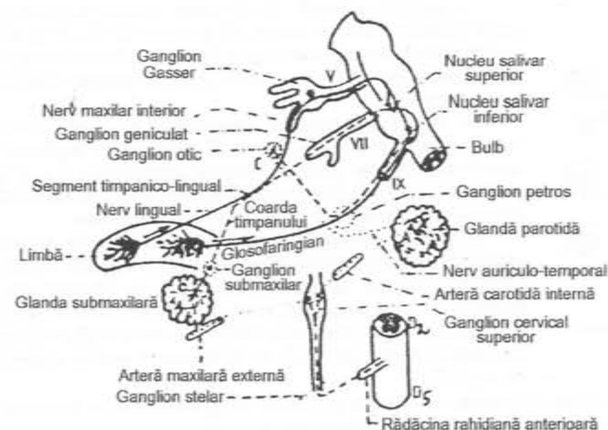


Fig. 9.5. Reprezentarea schematică a inervației glandelor parotidă și submaxilară și arcul reflex excito-secretor salivar. –.–.–, indicarea formațiunilor anatomice. ------, fibre preganglionare ......, fibre postganglionare. ——, inervația senzitivă buco-faringiană. A, transmisie adrenergică. C, transmisie colinergică.

Secreția reflex necondiționată este declanșată de acțiunea stimulatoare a alimentelor asupra receptorilor gustativi și tactili.

Actul masticației contribuie la întreținerea secreției salivare. Există, de asemenea, reflexe esofago-salivare și gastro-salivare determinate de distensia esofagului și stomacului (sialoreea din aerofagie) și ale căror căi aferente sunt fie nervii pneumogastrici, fie sistemul simpatic.

Excitațiile nociceptive, cum sunt cele plecate de la capătul central al nervului sciatic sau splanhnic, determină, de asemenea, o salivație reflexă, evident fără semnificație funcțională;

b) *secreția prin mecanism reflex condiționat:* atunci când se depun pe limba unui câine, purtător al unei fistule permanente a canalului Wharton, picături de acid acetic diluat (excitant necondiționat), apare o scurgere abundentă de salivă apoasă. Dacă se colorează soluția acidă în negru, de exemplu, pentru a o face ușor de recunoscut, și se repetă de mai multe ori operația depunerii pe limbă, după un timp se observă că numai prezentarea soluției negre (excitantul condiționat) determină o secreție salivară reflex condiționată, identică celei din reflexul absolut. Acest fapt explică cum, prin intermediul receptorilor senzoriali de la distanță (vizuali, auditivi, olfactivi), prin mecanisme psihice având la bază reflexe condiționate, secreția salivară se poate intensifica înainte de pătrunderea alimentului în cavitatea bucală;

c) *secreția prin mecanism central* este excepțională; ea se produce în asfixie, în cursul căreia centrii salivari sunt excitați de sângele încărcat cu CO_2. Mecanismul intercentral este, de asemenea, prezent în diverse circumstanțe: greața însoțită de salivație, emoțiile violente, care au efect inhibitor de uscare a gurii etc.

Salivația poate fi, de asemenea, stimulată sau inhibată și prin alte impulsuri sosite la centrii salivari de la structuri nervos-superioare. Față de alimentele preferate, salivația este mai abundentă decât față de cele ce sunt obișnuit evitate sau chiar indiferente. Centrii foamei influențează și modulează într-o măsură importantă astfel de aspecte, corelate cu participarea ariilor corticale ale gustului și mirosului, și, de asemenea, cu amigdala din sistemul limbic.

Dintre hormonii care pot influența secreția salivară s-a menționat deja intervenția mineralocorticoizilor, în special a aldosteronului. S-a demonstrat, de asemenea, rolul hormonului somatotrop în troficitatea acinilor salivari, în creșterea capacității funcționale a granulațiilor zimogene și puterii amilolitice a ptialinei salivare. Hormonul retrohipofizar antidiuretic reduce salivația, diminuând și pe această cale pierderile de lichide.

9.2.1.2. Fenomenele mecanice ale digestiei bucale

În perioada de început a vieţii extrauterine, aproape toate mamiferele prezintă reflexul înnăscut de sucţiune, cu origine bulbo-protuberanţială. Mai târziu, prehensiunea alimentelor şi introducerea lor în cavitatea bucală se efectuează atât prin mişcări reflexe înnăscute, cât şi prin gesturi câştigate prin condiţionare.

9.2.1.3. Masticaţia

Realizează prelucrarea mecanică şi insalivarea în cavitatea bucală a alimentelor ingerate, prin participarea dinţilor şi a muşchilor ce asigură mişcările mandibulei, buzelor, limbii şi obrajilor. Dinţii au un rol important în masticaţie, prin tăierea şi zdrobirea alimentelor. Ei conţin în interior camera pulpară, cu ţesut conjunctiv, vase sanguine şi filete nervoase. Pereţii acestei camere sunt formaţi dintr-o substanţă de consistenţă dură, numită dentină, care este acoperită de smalţ, la nivelul coroanei dentare, şi de cement, la nivelul rădăcinii.

Matricea dentinei este formată din substanţe organice (colagen, glicoproteine) în relaţie structurală intimă cu componenta minerală, reprezentată de cristale de hidroxiapatită, cu dimensiuni de 400–800 Å.

Smalţul reprezintă cel mai dur ţesut din organism şi se formează încă din perioada dezvoltării fetale.

Cementul este un ţesut cu structură analogă osului, secretat de membrana periodontală (periodonţiu), ce înveleşte alveola dentară, şi are rol în fixarea dintelui în cavitatea alveolară.

Dentina şi pulpa dentară prezintă o mare sensibilitate, evidenţiată prin senzaţii foarte dureroase, atunci când intensitatea stimulilor şi accesul acestora fac posibilă acţiunea lor asupra receptorilor de la nivelul celor două structuri.

Muşchii care intervin în procesul de masticaţie sunt muşchi striaţi în număr de 7, împărţiţi în 4 grupe funcţionale:

- ridicători şi propulsori: muşchii maseter şi pterigoidian intern;
- ridicători şi retractori: muşchiul temporal;
- coborâtori şi propulsori: muşchiul pterigoidian intern;
- coborâtori şi retractori: muşchii milohioidian, geniohioidian şi digastric.

Inervaţia acestor muşchi este asigurată de trigemen, în afară de muşchiul geniohioidian care este inervat de hipoglos. La om, mecanica masticaţiei implică o combinaţie a mişcărilor de coborâre şi ridicare cu cele de rotaţie, de retropulsie şi de lateralitate; toate acestea sunt permise datorită unor caractere speciale ale articulaţiei temporo-mandibulare.

Aşadar, masticaţia este ansamblul mişcărilor voluntare ale maxilarelor, limbii şi dinţilor care antrenează dilacerarea alimentelor, având ca rezultat:

- măcinarea alimentelor, astfel încât fibrele colagene şi ţesuturile vegetale care conţin celuloză (inatacabile prin digestie enzimatică) sunt înmuiate;
- alimentele sunt amestecate cu saliva, care determină hidratarea bolului alimentar şi asigură un contact cu enzimele salivare;
- triturarea alimentelor şi îmbibarea particulelor triturate cu salivă previne escoriaţia segmentelor tubului digestiv.

În coborârea mandibulei intervin pântecele anterior al digastricului, milohioidianul şi geniohioidianul. Pentru ca aceştia să poată acţiona, este necesar ca osul hioid mobil să fie mai întâi fixat. Această imobilizare se realizează prin contracţia muşchilor subhioidieni (omohioidianul, tirohioidianul şi sternohioidianul), inervaţi de ramura descendentă a hipoglosului.

Închiderea gurii şi menţinerea ei închisă, cu dinţii apropiaţi, dar nearticulaţi unii de alţii, se face fără activitate musculară tetanică evidentă. Muşcătura, însă, determină o activitate intensă la nivelul celor trei părţi ale temporalului (anterior, posterior şi mijlociu), maseterului şi pterigoidienilor externi, şi mai slabă la nivelul pterigoidienilor interni şi pântecelui anterior al digastricului.

Reîntoarcerea la poziţia de repaus se face aproape fără activitate musculară. Retracţia activă, dincolo de poziţia de repaus, pune însă în activitate temporalul anterior şi posterior. La mişcările de lateralitate participă partea posterioară a temporalului de partea respectivă, pântecele anterior al digastricului, milohioidianul şi geniohioidianul (fig. 9.6).

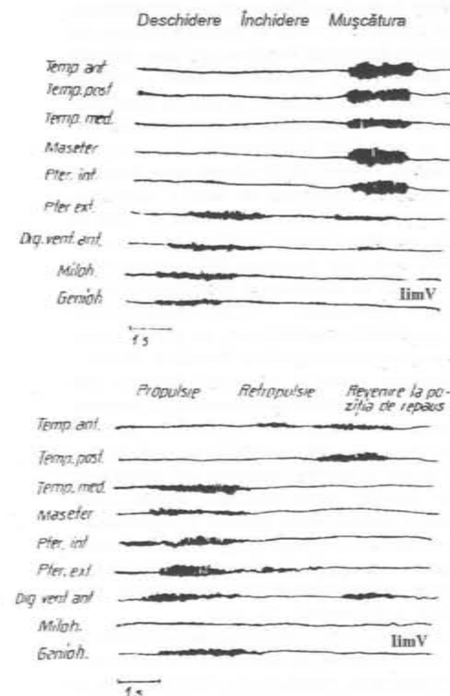


Fig. 9.6. Activitatea electrică a muşchilor masticatori în cursul diferitelor deplasări ale mandibulei.

Prelucrarea mecanică masticatorie realizează succesiv tăierea, zdrobirea şi măcinarea hranei.

Având în vedere structura şi funcţia heterogenă a musculaturii masticatorii, pare mai exact a considera cel puţin unii din aceşti muşchi nu ca unităţi funcţionale omogene, ci ca elemente componente ale unui hamac muscular ce susţine mandibula în mişcare. Aceasta pentru că diverse fascicule ale aceluiaşi muşchi (de exemplu, pterigoidianul extern, temporal) pot prezenta mişcări disociate, unele în acelaşi sens cu ridicătorii mandibulei, altele cu coborâtorii, încât activitatea totală a acestor muşchi rezultă din manifestările lor contrare.

Eficacitatea masticaţiei depinde atât de suprafaţa articulară de contact al dinţilor mandibulari cu maxilarul superior, cât şi de forţele dezvoltate de muşchii masticatori, apreciate de Fick până la 400 kg. Ocluzia gurii, tensiunea pereţilor obrajilor şi mobilitatea limbii asigură în timpul masticaţiei menţinerea alimentelor pe suprafeţele articulare ale dinţilor, iar cu ajutorul salivei se realizează umectarea şi constituirea bolului alimentar.

Se descriu trei tipuri de reflexe masticatorii:

- reflexul de ronţăit, ca răspuns la stimularea regiunii incisivilor,
- reflexul masticator vertical, ca răspuns la stimularea mucoasei din dreptul celui de-al doilea molar; se manifestă prin mişcări de închidere şi deschidere a gurii,
- reflexul de ruminaţie, care survine ca urmare a stimulării molarilor posteriori şi constă în mişcări laterale de mestecare.

Introducerea alimentelor în gură declanşează reflexele bulbo-protuberanţiale de masticaţie şi salivaţie prin mecanismul excitării receptorilor sensibilităţii gustative, tactile bucale, cu participarea căilor aferente ale corzii timpanului şi glosofaringianului, în cazul receptorilor gustativi, şi ale trigemenului pentru sensibilitatea tactilă şi

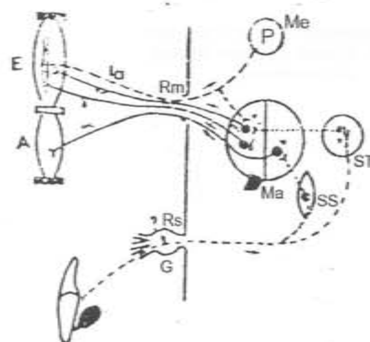


Fig. 9.7. Reflexul miotatic trigeminal al buclei gamma şi reflexul de coborâre mandibulară. Efectele excitatoare sunt însemnate cu (+), iar cele inhibitoare cu (–). E, muşchi ridicători. A, muşchi coborâtori. P, parodonţiu. Me, nucleul mezencefalic. G, ganglionul Gasser. Ma, nucleul masticator; în partea dreaptă sunt reprezentaţi motoneuronii digastricului. ST, nucleul supratrigeminal. SS, nucleul spinal al trigemenului. – – –, ramuri senzitive (Rs). ___, ramuri motorii (Rm). ......, legătura între nucleul masticator. Ia, fibre mielinice.

proprioceptivă. Dacă la nivel periferic aceste căi sunt distincte, la nivelul releului talamic şi al zonei de proiecţie corticală ele se intrică, fiind greu de diferenţiat. Excitarea unei zone corticale dinaintea suturii coronare şi în imediata vecinătate a centrului gustativ determină mişcări de masticaţie, în timp ce distrugerea acesteia face imposibilă prehensiunea alimentelor şi masticaţia. Centrii corticali nu sunt însă indispensabili. La iepurii cu centrii corticali distruşi, Bremer (1923) constată totuşi existenţa a trei tipuri de reflexe de masticaţie: de ronţăire, masticaţie verticală şi masticaţie orizontală. Acestea depind de locul de stimulare reflexă, mergând dinainte îndărăt, de la nivelul mucoasei incisivilor spre zona receptoare din jurul molarilor. Centrii superiori intervin ca facilitatori ai mecanismului reflex de bază, bulbo-protuberanţial. Astfel, sensibilitatea proprioceptivă a maseterului constituie baza de plecare a unui reflex miotatic, monosinaptic (Hugelin şi Benvallet, 1957).

Reflexul miotatic, numit şi trigeminal deoarece este coordonat de centrul nervos bulbo-protuberanţial al acestuia, este declanşat iniţial de deschiderea voluntară a gurii, cu întinderea fibrelor musculare ale muşchiului maseter. Fibrele aferente de tip Ia ale reflexului, stimulate de terminaţiile anulo-spirale ale fusurilor neuro-musculare întinse, trimit centripet impulsuri la nucleul bulbar senzitiv al trigemenului. Prin axonul acestor neuroni, impulsul ajunge la nucleul motor pontin ai trigemenului ce conţine motoneuroni alfa, iar, de aici, impulsul motor este transmis la muşchiul maseter, care a declanşat reflexul, şi-l contractă (fig. 9.7).

Receptorii musculo-tendinoşi Golgi iniţiază reflexul miotatic invers. El este declanşat de contracţia muşchiului maseter care generează impulsuri ce pleacă de la receptorii sus-menţionaţi, transmis prin fibre de tip Ib ce intră în alcătuirea nervului mandibular şi ajunge în neuronii ganglionului Gasser. De aici, impulsurile călătoresc spre nucleul senzitiv al trigemenului, unde se face sinapsă şi de unde se transmit nucleului masticator, inhibând motoneuronul muşchilor ridicători ai mandibulei şi facilitând coborâtorii mandibulei. Se respectă astfel principiul Sherrington al inervaţiei reciproce, şi anume, contracţia unui muşchi se însoţeşte de facilitatea agoniştilor şi inhibiţia antagoniştilor.

La aceste reflexe miotatice se mai adaugă şi reflexul de coborâre a mandibulei. Acesta este iniţiat de excitarea receptorilor mucoasei bucale, ai gingiilor, dinţilor şi articulaţiilor mandibulare. Şi acest reflex are o componentă facilitatoare şi una inhibitoare, dar căile exacte sunt mai puţin cunoscute. Sunt interesaţi în aceste căi neuroni din ganglionul Gasser, nucleul spinal al trigemenului şi motoneuroni din nucleul masticator. La cele expuse până acum se adaugă şi reflexul linguo-maxilar, ce se manifestă prin căderea mandibulei la aplicarea unui stimul unic pe limbă.

Masticaţia, ca act reflex, rezultă, aşadar, din alternanţa reflexelor de coborâre şi ridicare a mandibulei, cu participarea căilor aferente şi eferente ale trigemenului, hipoglosului şi glosofaringianului. Astfel, introducerea alimentelor în cavitatea bucală stimulează receptorii mucoasei bucale şi determină reflexul de coborâre a mandibulei. Acesta, prin întinderea fusurilor neuro-musculare ale muşchilor ridicători, declanşează reflexul miotatic, urmat imediat de contracţia muşchilor şi de contactul prin presare a bolului alimentar de mucoasa bucală, dinţi, gingii. Stimulii porniţi de aici iniţiază un nou reflex de coborâre a mandibulei şi procesul continuă ciclic mai departe.

În cursul masticaţiei, neuronii motori ai nervilor V, VII şi XII sunt sub controlul direct al impulsurilor de la receptorii din ariile nervilor senzitivi V, VII şi XII precum şi al receptorilor din zonele peridentare.

Cele prezentate până aici reflectă concepţia clasică asupra mecanismului masticaţiei, realizat prin succesiunea ritmică a mişcărilor reflexe de ridicare şi coborâre a mandibulei şi intercondiţionarea lor reciprocă.

Faptul însă că ritmul masticaţiei declanşate prin stimulare corticală persistă şi după secţionarea tuturor căilor aferente pune în discuţie existenţa unui centru al masticaţiei ritmice, situat la nivelul trunchiului cerebral, cu acţiuni coordonatoare (activatoare şi/sau inhibitoare) asupra motoneuronilor nervilor cranieni implicaţi în masticaţie (V, VII, XII). Acest centru primeşte informaţii de la scoarţă, nucleii bazali, sistemul limbic, formaţiunea reticulată şi receptorii bucali, având un rol deosebit în corelarea funcţiei masticatorii cu celelalte manifestări digestive.

9.2.1.4. **Deglutiţia**

Deglutiţia succedă masticaţia; este un fenomen mecanic prin care are loc propulsia alimentelor din gură în stomac, prin esofag. La fătul uman, deglutiţia este declanşată la 12 săptămâni, deşi mişcările respiratorii şi de sucţiune nu apar decât în a 24-a săptămână de viaţă fetală. Deglutiţia este deci, o funcţie „ancestrală" mult mai veche decât respiraţia. Ea are loc în trei etape: timpul bucal, faringian şi esofagian.

Timpul bucal: deglutiţia debutează cu plasarea alimentului masticat, insalivat şi adunat sub formă de bol pe faţa posterioară a limbii, pentru a se termina cu trecerea acestuia prin istmul buco-faringian, limitat de pilierii anteriori (muşchii palatogloşi). Apoi, bolul alimentar situat în spaţiul cuprins între dosul limbii şi bolta palatină este împins posterior, prin acţiunea de piston realizată de ridicarea vârfului limbii pe arcada dentară superioară şi apoi pe bolta palatină, în timp ce baza limbii coboară. Aceste două mişcări simultane creează un plan înclinat în jos şi înapoi. Ulterior, întreaga parte anterioară a limbii se ridică şi se lipeşte pe palat, propulsând bolul spre faringe printr-o mişcare bruscă, în sus şi îndărăt. Durata timpului bucal este în general scurtă, de aproximativ 0,3 s, şi se asociază cu oprirea masticaţiei şi respiraţiei. Timpul bucal este sub control voluntar.

Deglutiţia lichidelor: când se bea un lichid prin sucţiune sau prin aspiraţie, presiunea subatmosferică este realizată în cavitatea bucală printr-o retracţie a limbii, fără separarea obturaţiei limbă-palat. Astfel, cavitatea bucală se umple, apoi partea posterioară a limbii se coboară brusc, pentru a permite lichidului să coboare în farinx. Maxilarul inferior se ridică, închizând cavitatea bucală şi mişcarea de deglutiţie începe printr-o mişcare de baleiaj a părţii posterioare a limbii.

Deglutiţia de aer: când limba împinge bolul alimentar în faringe, o cantitate de aer, care în mod normal este prezentă aici, trece în mare parte înainte ca glota să se închidă şi numai întâmplător o bulă de aer este împinsă în esofag înaintea bolului alimentar. Aerul înghiţit, în cea mai mare parte, nu trece de esofag şi este expulzat prin eructaţie, dar o anumită cantitate poate pătrunde în stomac şi intestin. De asemenea, aerul conţinut în saliva mucoasă sau în alimente este înghiţit. În cursul unui prânz se pot înghiţi până la 500 cm^3 aer. Aerul, de asemenea, poate fi înghiţit voluntar, mobilizat de limbă, în timp ce buzele sunt închise. Aerul din prima respiraţie a nou-născutului poate fi înghiţit, acest fapt fiind dovedit pe radiografii seriate ce arată că distensia iniţială a plămânilor la 5 din 8 copii urmează distensiei şi compresiunii cavităţii faringiene.

În continuare, deglutiţia se realizează prin mecanisme neuro-reflexe complexe, care fac pentru scurt timp din faringe – organ cu funcţii multiple – o cale adecvată de deplasare a bolului alimentar din gură în esofag şi, de aici, în stomac, iniţiată voluntar de împingerea bolului spre câmpul receptor de la nivelul faringelui, laringelui şi esofagului. Odată ajunsă în această fază şi declanşată, deglutiţia nu poate fi stopată voluntar, deoarece este un reflex stereotip cu răspunsuri de tip „tot sau nimic".

Calea aferentă, reprezentată de filetele senzitive ale glosofaringianului şi vagului, face legătura între zona reflexogenă (zona Vasilief) de la nivelul vălului palatului şi pilierilor anteriori ai faringelui, pe de o parte, şi centrul deglutiţiei din formaţiunea recticulată bulbară, pe de altă parte. Acesta este localizat sub ventriculul al IV-lea, în vecinătatea nucleului solitar al vagului, a centrului masticator, cu care se află în antagonism reciproc, şi a centrului respirator bulbar.

Căile eferente sunt formate din fibrele motorii ale hipoglosului în cazul limbii, spinalului pentru vălul palatului şi vagului în cazul constrictorilor faringelui şi esofagului. Proiectarea conţinutului bucal (salivă sau alimente) pe zona sensibilă din jurul deschiderii faringelui declanşează contracţia aproape simultană a muşchilor implicaţi în închiderea foselor nazale şi laringelui, concomitent deschiderii faringelui prin lărgirea

istmului buco-faringian datorită ridicării vălului palatin. Întregul proces se consumă în 1–2 secunde, însoțit fiind de oprirea respirației, datorită relațiilor de vecinătate dintre centrii respiratori și centrul deglutiției.

Timpul faringian: din momentul în care bolul alimentar atinge faringele posterior, evenimentele scapă de sub controlul voluntar. Timpul faringian constă în contracții musculare în amonte de bol și inhibarea lor în aval, în concordanță cu fenomenele respiratorii. Se disting trei faze ale acestui timp al deglutiției:

• trecerea prin faringele superior; pasajul este marcat de:

a) o contracție a limbii dinainte înapoi, care se mulează pe vălul palatin și faringele posterior;

b) o ridicare a vălului palatin și o relaxare a pilierilor posteriori, însoțită de lărgirea faringelui și obturarea foselor nazale;

• trecerea prin faringele mijlociu: bolul este propulsat de unda de contracție determinată de constrictorul mijlociu. Diametrul antero-posterior al faringelui este crescut, ceea ce determină deplasarea înainte și în sus a laringelui; traheea și esofagul urmează aceleași mișcări cu ale laringelui, osul hioid se mișcă în sus și înainte, în timp ce epiglota basculează în spate într-o poziție orizontală sau oblică;

• trecerea prin hipofaringe, marcată de relaxarea constrictorului inferior al faringelui (sau mușchiul crico-faringian), care va determina creșterea diametrului hipofaringelui, în timp ce epiglota este închisă (fig. 9.8).

Ansamblul acestor fenomene motorii proiectează bolul alimentar în esofag cu o presiune cuprinsă între 40 și 135 cmH_2O, care se menține aproximativ 1/2 secunde. Această hiperpresiune este precedată de o undă de presiune negativă, anulând presiunea fiziologică existentă în repaus.

Comanda celui de al doilea timp al deglutiției necesită o acțiune simultană a centrului respirator și a nucleului de origine a nervului IX cranian. Acest stadiu reflex începe când bolul alimentar atinge receptorii tactili ai feței posterioare a faringelui, vălului palatului și glotei. Influxul centripet merge pe calea nervului glosofaringian, dar și pe cale vagală. Centrii nervoși sunt la nivel bulbar, dar și substanța reticulată are un rol esențial în reglarea controlului deglutiției (sistem interneuronal). Nervii implicați în sistemul eferent sunt: V, VII, X, XI, XII, care inervează mușchii limbii, faringelui și hipofaringelui.

Timpul esofagian asigură deplasarea bolului prin cele două tipuri de unde peristaltice, cu origine și caracteristici diferite. Primele, fiind continuarea undelor plecate din faringe, ajung rapid la stomac (5–7 s). Dacă alimentele ingerate nu trec din esofag în stomac în intervalul scurt al undei primare, distensia esofagiană constituie factorul de declanșare a undelor peristaltice secundare. Acestea vor continua de sus în jos până la golirea esofagului. Spre deosebire de unda peristaltică primară, care este indusă de excitarea reflexă a zonei sensibile faringiene cu participarea căilor aferente și eferente vagale, undele secundare rezultă din distensia musculaturii netede de la nivelul celor 2/3 inferioare ale esofagului.

Procesul de deglutiție comportă multiple mecanisme de securitate prin care bolul va trece din cavitatea bucală numai în faringe și esofag:

– apropierea pilierilor laterali ai palatului și ridicarea porțiunii posterioare a limbii împiedică întoarcerea bolului alimentar în cavitatea bucală;

– contracția simultană a pilierilor laterali ai palatului și ridicarea palatului moale și a luetei împiedică penetrarea alimentelor în fosele nazale;

– penetrarea în laringe și trahee este prevenită prin ridicarea laringelui, coborârea epiglotei, contracția corzilor vocale care închid glota, toate acestea fiind însoțite de inhibarea ciclului respirator.

9.2.1.5. Secreția și motilitatea esofagiană

Funcția esofagului contribuie la mișcarea alimentelor din faringe spre stomac. În același timp, de o importanță deosebită este prevenirea intrării aerului în esofag, ca și revenirea conținutului corosiv prin refluxul gastro-esofagian. Secreția esofagiană este în întregime mucoasă, cu rol de lubrifiant și facilitare a timpului esofagian al deglutiției.

Musculatura esofagului este, în general, identică cu cea a tractului gastro-intestinal, excepție făcând 1/3 superioară a acestui organ, în care musculatura internă și fibrele longitudinale externe sunt striate. În 1/3 inferioară, mușchiul esofagian este format în întregime din celulele musculaturii netede. În 1/3 mijlocie se constată coexistența mușchiului striat și a celui neted.

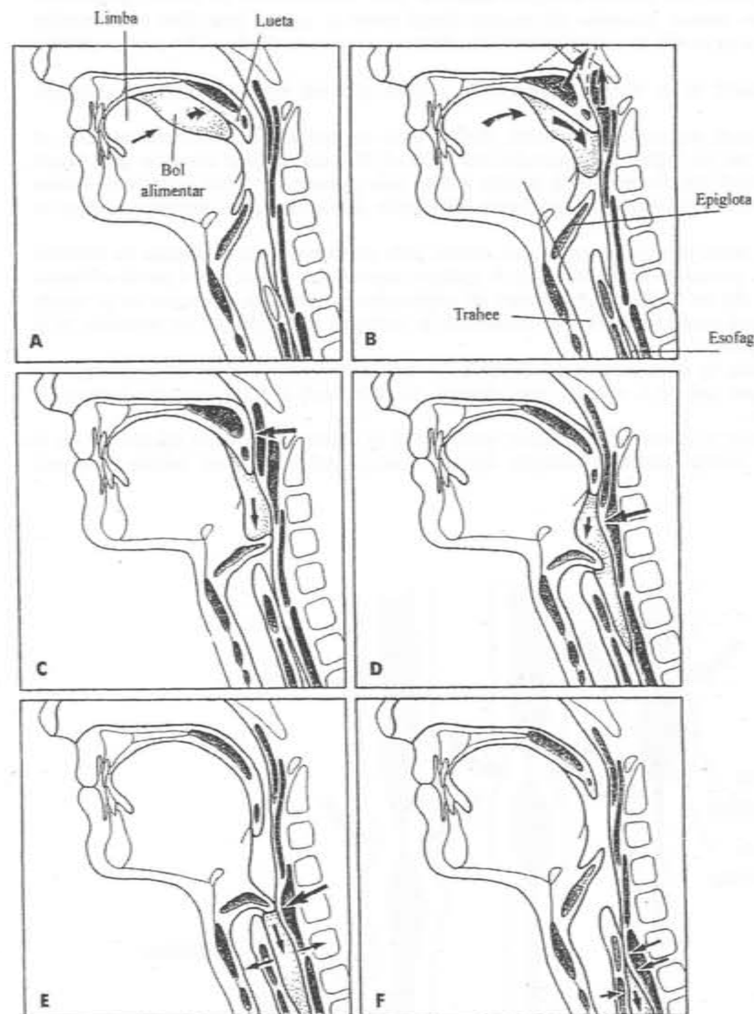


Fig. 9.8. Timpii deglutiției.

Musculatura esofagiană, atât striată, cât şi netedă, este inervată de ramuri ale nervului vag. Fibrele somatice ale vagului (sosite din nucleul ambiguu) formează plăci neuro-motorii pe fibrele musculaturii striate. Fibrele viscerale motorii provenite din nucleul dorsal motor al vagului sunt fibre parasimpatice preganglionare şi sinapsa lor se află pe neuronii plexurilor mienterice, care se continuă cu fibre postganglionare parasimpatice.

Activitatea mecanică de la nivelul esofagului se traduce prin trei tipuri de unde de contracţie esofagiană.

Unde primare (unde propulsive principale). Aceste unde iau naştere sub sfincterul superior al esofagului atunci când are loc înghiţirea alimentelor sau a salivei. Propulsia bolului alimentar de-a lungul faringelui până la esofagul superior determină apariţia acestei unde primare cu o forţă importantă. Durata tranzitului esofagian variază în funcţie de consistenţa alimentelor (lichidele putând parcurge esofagul în 2 secunde) (fig. 9.9).

Unde secundare (unde propulsive secundare). Aceste unde peristaltice sunt declanşate de distensia esofagului ca urmare a prezenţei bolului alimentar în esofagul superior sau a unui reflux gastro-esofagian (în esofagul inferior). Ele au aceleaşi caracteristici de amplitudine şi viteză de propagare ca şi undele primare. Ele persistă mult timp când alimentele staţionează în esofag şi, pe lângă rolul lor propulsiv, au şi rol de curăţire a esofagului.

Unde terţiare. Acest tip de unde nu sunt propulsive. Ele reprezintă contracţii simultane şi spontane ale muşchilor netezi. Ele apar mai rar la subiecţii tineri sănătoşi, iar la subiecţii în vârstă sunt mai frecvente şi se pot opune deglutiţiei.

Segmentele superior şi inferior ale esofagului funcţionează ca sfinctere, prevenind intrarea aerului şi conţinutului gastric în esofag: sfincterul esofagian superior (faringo-esofagian) şi cel inferior. Sfincterul

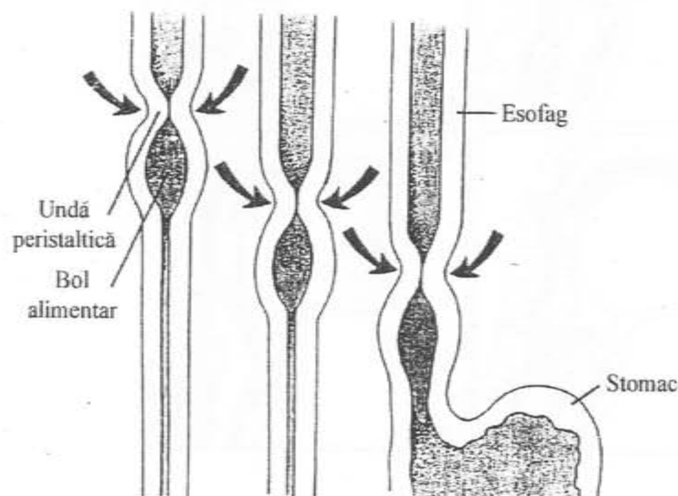


Fig. 9.9. Peristaltismul esofagian.

esofagian superior este format din musculatură circulară striată (muşchiul cricofaringian). Sfincterul esofagian inferior este greu identificabil anatomic, dar ultimii 1–2 cm ai regiunii inferioare a esofagului funcţionează neîndoielnic ca sfincter. În mod normal, presiunea la nivelul sfincterului inferior este totdeauna mai mare decât cea din stomac.

Funcţionarea sfincterului esofagian inferior are o importanţă particulară. Când unda peristaltică esofagiană ajunge la el, îl deschide. Răspunsul de deschidere este mediat vagal, dar transmiţătorul implicat este fie acetilcolina, fie noradrenalina. În absenţa peristaltismului esofagian, sfincterul rămâne închis, prevenind refluarea conţinutului gastric, care poate determina esofagite şi senzaţie de arsură.

Acetilcolina eliberată din terminaţiile nervoase prezente în fibrele musculare stimulează contracţia sfincterului.

Sfincterul inferior esofagian cunoaşte şi o componentă umorală a reglării. Astfel, hormonul gastrina, eliberat de celulele G specifice, pilorice şi duodenale, stimulează sfincterul esofagian inferior ca un important mecanism de control al contracţiei acestuia când secreţia gastrică este crescută. Aceeaşi acţiune o prezintă şi histamina.

Colecistokinina, în schimb, scade presiunea sfincterului esofagian distal, probabil prin ocuparea receptorilor pentru gastrină, împiedicând rolul stimulator al acesteia (mecanism competitiv).

Aceeaşi acţiune hipotonă o au secretina şi hormonii estrogeni.

Refluxul gastro-esofagian. În momentul în care undele primare parcurg esofagul, are loc şi relaxarea sfincterului esofagian inferior (cardia), permiţându-se pătrunderea alimentelor ingerate în stomac. Relaxarea acestui sfincter mai este determinată şi de influenţele vagale care eliberează din neuronii intercalari NO şi VIP. Menţinerea închisă a cardiei protejează mucoasa esofagiană de acţiunea corozivă a acidului clorhidric. Refluarea conţinutului gastric în esofag ca urmare a deschiderii cardiei se numeşte reflux gastro-esofagian.

În împiedicarea refluării conţinutului gastric în esofag intervine şi un mecanism de valvă a segmentului esofagian intraabdominal. Presiunea crescută intraabdominală turteşte esofagul subdiafragmatic şi în acelaşi timp măreşte presiunea intragastrică la 5–10 mmHg, iar contracţia cardiei creează o presiune de 15–30 mmHg. Fără intervenţia unui astfel de mecanism, toţi factorii care produc creşterea presiunii intraabdominale (tusea, respiraţiile profunde etc.) ar împinge conţinutul gastric în esofag. Nou-născutul nu prezintă segmentul esofagian intraabdominal, de aceea are o tendinţă de regurgitare a alimentelor ingerate. Stimularea vagului determină contracţia esofagului şi relaxarea cardiei. De asemenea, concentraţiile ridicate de progesteron din sângele gravidelor sau al femeilor ce folosesc anticoncepţionale orale care conţin progesteron reduc tonusul cardiei cu apariţia refluxului gastro-esofagian.

9.2.1.6. **Reglarea deglutiţiei**

Controlul procesului de deplasare al bolului alimentar din cavitatea bucală, prin faringe şi esofag, până în stomac este realizat în principal prin mecanisme nervoase şi într-o mică măsură prin mecanisme umorale.

Controlul nervos al deglutiţiei:

a) *Aferenţele implicate în deglutiţie.* Fibrele senzitive, de la nivelul palatului, pilierilor, vălului palatin, luetei, faringelui, epiglotei sunt conţinute în trei nervi: trigemen (ramura maxilară), glosofaringian şi nervul laringeu superior. O singură stimulare electrică a nervului laringeu superior este suficientă pentru declanşarea deglutiţiei (frecvenţa optimă de stimulare 20–30 Hz). Nu se descriu fusuri neuro-musculare tipice pentru muşchii deglutiţiei, sunt prezente câteva terminaţii mai mult sau mai puţin spiralate şi neîncapsulate (fig. 9.10).

Fibrele senzitive esofagiene împrumută traiectul nervilor simpatici, cei mai numeroşi împrumută calea vagală. Fibrele senzitive de origine esofagiană sunt fibre mielinizate de grup B. Cele mai multe dintre ele sunt conectate cu mecanoreceptorii de adaptare lentă localizaţi în musculoasă şi activaţi de distensia pasivă sau contracţia esofagului. Mecanoreceptorii cu adaptare rapidă (localizaţi în seroasă) sunt răspunzători de descărcări de tip „in-off".

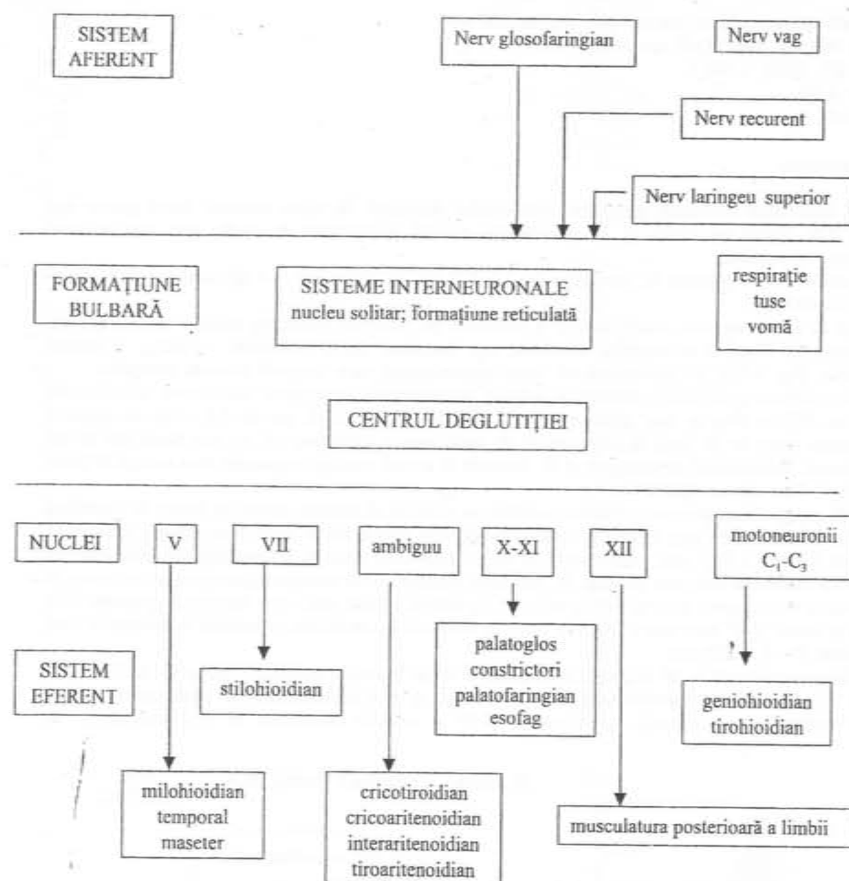


Fig. 9.10. Reglarea nervoasă a deglutiţiei.

În timpul peristaltismului esofagian, mecanoreceptorii prezintă o activitate fazică; descărcarea fiind crescută în momentul înghiţirii bolului alimentar faţă de înghiţirea salivei (fig. 9.10).

b) *Centrul deglutiţiei.* Circuitele strict necesare deglutiţiei sunt conţinute în rombencefal. Acest centru rombencefalic poate fi împărţit în 3 etaje:

– un etaj senzitiv (aferent), care corespunde traiectului central al aferenţelor implicate în deglutiţie;

– un etaj motor (eferent), care conţine motoneuronii şi neuronii preganglionari puşi în acţiune în cursul deglutiţiei;

– un etaj integrator, format dintr-o reţea interneuronală responsabilă de organizarea secvenţei motrice a deglutiţiei. Această reţea interneuronală determină o activitate succesivă şi paralelă, care persistă şi în absenţa fenomenelor de reaferentaţie (descărcarea aferenţelor în cursul deglutiţiei). Ea este localizată în bulbul rahidian şi împărţită în 2 grupuri: *(1)* un grup dorsal corespunzător fasciculului solitar şi reticular subiacent. Acest grup conţine 2 categorii de neuroni: precoci, tardivi sau foarte tardivi. Interneuronii precoci

au activitate înainte de debutul deglutiţiei ceea ce sugerează că ei pot fi implicaţi în declanşarea acestui act; *(2)* un grup ventral, situat în jurul nucleului ambiguu. Aceşti interneuroni sunt similari cu cei din grupul dorsal şi sunt situaţi în aval de aceştia. Lezarea interneuronilor dorsali suprimă programul de deglutiţie a interneuronilor ventrali.

Reţeaua interneuronală a grupului dorsal elaborează programul de deglutiţie, iar cea a grupului ventral distribuie acest program la diverse grupuri de interneuroni. Programul de deglutiţie poate fi pus în acţiune prin intermediul informaţiilor senzitive provenite de la zonele reflexogene periferice sau de la centrii superiori. Acest program este, în condiţii fiziologice, ajustat constant în funcţie de mărimea bolului alimentar transportat. O caracteristică importantă a reţelei interneuronale programatoare este polarizarea funcţională care presupune existenţa conexiunilor inhibitoare între neuroni (pot constitui „linia de trezire" responsabilă de secvenţa contractilă a deglutiţiei).

Punerea în funcţiune a centrului deglutiţiei. Deglutiţia poate fi reflexă sau centrală. Declanşarea voluntară a deglutiţiei implică intervenţia centrilor superiori şi, în principal, a cortexului cerebral. Stimularea corticală este capabilă să inducă selectiv deglutiţia. Zona corticală eficace este situată în regiunea frontală; ea trebuie stimulată interactiv pentru a declanşa deglutiţia. Influxul corticofug ajunge la interneuronii dorsali, producând o activare cu latenţă redusă pentru interneuronii dorsali precoci sau cu o latenţă mare pentru interneuronii dorsali tardivi. Răspunsuri similare au fost observate şi la nivelul interneuronilor ventrali precoci, dar latenţa este întotdeauna mai mare. Interneuronii foarte tardivi nu prezintă nici o activare iniţială în timpul stimulării corticale, deci cortexul este capabil să declanşeze deglutiţia şi să controleze derularea sa iniţială, dar nu şi derularea ei ulterioară.

Traiectul căii corticofuge comportă una sau mai multe sinapse între mezencefal şi bulb. Între cortex şi mezencefal fibrele corticofuge traversează capsula internă, regiunea subtalamică, substanţa neagră pentru a ajunge la zona reticulată mezencefalică între lemniscul median şi fasciculul longitudinal median. La nivelul punţii, calea corticofugă poate împrumuta zona reticulată ventrală sub nucleul motor al nervului V. În afară de cortex şi de calea corticofugă şi alte regiuni corticale par a fi implicate în controlul deglutiţiei: nucleul amigdalian şi hipotalamusul lateral. Există interacţiuni între centrii masticaţiei şi ai deglutiţiei: deglutiţia este puternic inhibată în timpul masticaţiei şi facilitată după ce aceasta încetează.

Funcţionarea centrului deglutiţiei. Se realizează ca urmare a programului central; cu alte cuvinte, ca urmare a funcţionării reţelei interneuronale al cărei aranjament conduce excitaţia în toată reţeaua ducând la punerea în acţiune secvenţial a diverşilor motoneuroni.

Independent de aferenţele care declanşează deglutiţia, există la nivelul peretelui faringian receptori senzitivi, activaţi prin distensia intraluminală sau de contracţia organului. Aceşti receptori descarcă impulsuri atunci când are loc deglutiţia. Mesajele senzitive au ca efect creşterea descărcărilor diferiţilor interneuroni precoci, tardivi şi foarte tardivi la etajul integrator al centrului deglutiţiei. Reţeaua neuronală a deglutiţiei este polarizată funcţional, astfel încât activitatea segmentelor distale implicate în deglutiţie este blocată atunci când segmentele proximale sunt puse în funcţiune datorită existenţei conexiunilor centrale inhibitoare între diferitele grupuri de interneuroni. Aceste conexiuni au rol foarte important în mecanismul deglutiţiei; se poate spune că inhibiţia este urmată de o excitaţie postinhibitoare legată de fenomene de *rebound*. Activitatea succesivă a diferiţilor interneuroni programatori poate determina o succesiune de rebound-uri postinhibitorii.

c) *Eferenţele implicate în deglutiţie.* Aceste eferenţe sunt constituite din axoni ai neuronilor al căror corp celular este situat la diverşi nuclei motori rombencefalici şi sunt reprezentaţi de: nervul trigemen, facial, hipoglos, nucleul ambiguu, vag. Contribuţia nervilor V şi VII este modestă (inervează muşchii milohioidian, digastric anterior şi pterigoidian – nervul V, şi muşchiul digastric posterior şi stilohioidian – nervul VII). Nucleul nervului XII este cel mai important (inervează muşchii linguali şi sublinguali). Nucleul ambiguu este cel care furnizează un contingent motor foarte important, asigurând inervaţia faringelui, laringelui şi a musculaturii striate a esofagului. Fibrele ce pleacă de la acest nucleu împrumută în cvasitotalitatea lor calea nervului vag şi o parte din cea a nervului glosofaringian.

În ceea ce priveşte eferenţele esofagiene de la musculatura netedă, majoritatea corpurilor celulare sunt situate la nivelul nucleului nervului X, altele sunt situate în nucleul ambiguu, precum şi în substanţa reticulată ce separă cei 2 nuclei.

Componenta umorală intervine în timpul esofagian şi priveşte influenţe exercitate asupra sfincterului esofagian distal.

9.2.2. DIGESTIA GASTRICĂ

Etapa gastro-intestinală ocupă un loc central în procesul de digestie al alimentelor, ea fiind atât sediul unor puternice acțiuni enzimatice (proteolitice, lipolitice și amilolitice), cât și al transformărilor mecanice ce pregătesc chimul digestiv în vederea procesului de absorbție.

Stomacul este un organ cavitar ce se află între esofag și intestin, în care alimentele, după un timp mai mult sau mai puțin îndelungat de depozitare, în funcție de natura lor fizico-chimică, se amestecă cu sucul gastric și sunt pregătite chimic și mecanic pentru evacuarea fracționată în duoden.

În esență, transformările suferite de alimente în stomac sunt rezultatul acțiunii enzimatice a secreției gastrice și a motilității stomacului.

Suprafața mucoasei stomacale este tapisată cu glande gastrice, îndeosebi fundul și corpul gastric conținând glande tipice care secretă constituenții principali ai sucului gastric.

Porțiunea orizontală, în care stratul muscular este bine reprezentat, are un rol major în procesul de amestecare a alimentelor cu sucul gastric și de constituire a chimului.

Peretele stomacului respectă structura generală anatomică a tubului digestiv, fiind format din patru straturi: mucoasă, submucoasă, musculară și seroasă, dar prezintă și o serie de particularități ce vor fi prezentate mai jos.

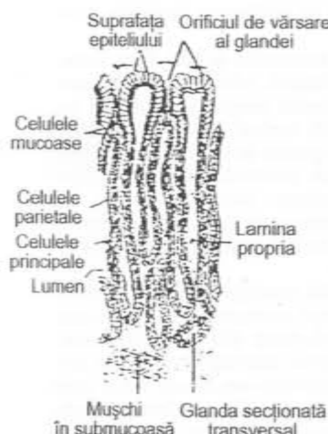


Fig. 9.11. Secțiune prin mucoasa gastrică din regiunea corpului stomacului.

Astfel, glandele gastrice propriu-zise din regiunea corpului și fundului stomacului prezintă în constituția lor patru tipuri de celule (fig. 9.11):

– celule mucoase, din regiunea gâtului glandelor, care secretă mucus;

– celule oxintice sau parietale, situate în cea mai mare parte în jumătatea superficială a glandelor fundice, ce produc acidul clorhidric; aceste celule sunt bogate în mitocondrii, care furnizează energia necesară concentrării de peste un milion de ori a ionului de H^+ preluat din mediul intern;

– celule principale ale corpului sau celule zimogene, care sunt situate în cele 2/3 profunde ale glandei, secretă pepsină și, probabil, renina gastrică;

– celule endocrine reprezentate de: celule enterocromafine, care secretă serotonină, dispuse mai ales la nivelul antrului și duodenului; celule argirofile, care conțin somatostatin, histamină, dopamină și enkefaline; celule care secretă enteroglucagon; celule enterocromafin-*like*, prezente în mucoasa fundică, ce secretă probabil catecolamine; celule G, dispuse în regiunea antrală, ce secretă gastrină, ACTH, endorfine, enkefaline.

Pătura musculară circulară a stomacului este mai bine dezvoltată decât cea longitudinală, fibrele acesteia din urmă fiind prezente mai ales în părțile anterioară și posterioară ale organului. Sfincterul piloric este alcătuit în principal de fibre circulare.

9.2.2.1. Secreția gastrică

Principalul produs de secreție al stomacului este sucul gastric eliberat de glandele fundice pilorice și cardiale ale mucoasei gastrice.

Sucul gastric este un lichid cu o puternică reacție acidă.

Cantitatea totală secretată în 24 de ore este în medie de 1 500 ml. Densitatea sucului gastric este cuprinsă între 1,002–1,009. La adult, pH-ul sucului gastric are valoarea cuprinsă între 0,9–1,5, iar la vârsta de un an 5,8–4,4. Sucul gastric conține 99% apă și 1% substanțe solide, din care 0,6% substanțe anorganice și 0,4% organice.

Conținutul sucului gastric normal este reprezentat de:

Cationi: Na^+, K^+, Mg^{2+} (pH aproximativ 1,0).

Anioni: Cl^-, HPO_4^{-2}, SO_4^{-2}.

Pepsine: I–III.

Gelatinază.

Mucus.

Factor intrinsec.

Apă.

Cea mai importantă substanță anorganică este *acidul clorhidric*. În afara acestuia, sucul gastric mai conține *ClNa*, *ClK*, *fosfat de calciu* și, în măsură mai redusă, *bicarbonat de sodiu*, mai ales în sucul glandelor pilorice și cardiale.

Acidul clorhidric se găsește în proporție de 1,8–2,3 g/l, din care 0,7–1,4 g/l sub formă liberă și aproape 1 g/l combinat.

Împreună cu acizii organici: lactic, butiric și carbonic, HCl asigură aciditatea totală a sucului gastric.

Mecanismul de formare al acidului clorhidric este localizat, după Hollander (1962), la nivelul celulelor oxintice (fig. 9.12); ele efectuează un lucru impresionant, care necesită consum energetic.

Celulele oxintice (parietale) secretă o soluție electrolitică conținând maximum aproximativ 160 milimoli de HCl la litru de suc gastric. Această soluție are un pH în jur de 0,8, ceea ce indică o puternică aciditate, ionul de H^+ fiind în concentrație de aproximativ 3 milioane de ori mai mare față de cea din sângele arterial. Mecanismul de transport al H^+ necesită în aceste condiții consumul unei energii de peste 1 500 calorii la 1 litru de suc gastric.

Analizând topografia și structura celulelor oxintice, se observă că acestea conțin un sistem de canaliculi intracelulari. Acidul clorhidric este format la nivelul membranei canaliculilor, fiind apoi condus la exterior.

Etapele de formare a HCl sunt următoarele: la nivel intracelular ionii de H^+ rezultați din metabolizarea glucidelor sau din ionizarea apei sunt preluați de sistemele respiratorii de transport (*flavoprotein-citocrom*) în vederea combinării cu oxigenul activat. Din reacția cu O_2 activat rezultă apa, care disociază, generând OH^- ce este reținut în celulă și H^+ care este transportat activ în sistemul de canalicule excretoare la schimb cu ionii de K^+ în prezența H^+, K^+–ATPazei.

Pentru fiecare moleculă de H^+ secretată de stomac se reține în celula oxintică o moleculă de OH^-; prin reacția dintre CO_2 (produs de metabolismul celular oxintic) și apa intracelulară, în prezența anhidrazei carbonice, se formează acid carbonic, ce disociază în H^+ și anionul bicarbonic HCO_3^-. Ionul de H^+ va

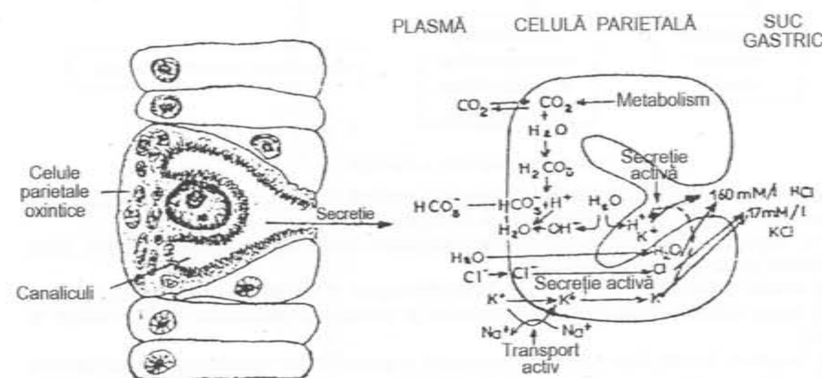


Fig. 9.12. Teoria protonică a formării acidului clorhidric.

Fig. 9.13. Mecanismul secreției HCl de către celulele parietale gastrice.

reforma împreună cu ionul OH^- obținut anterior apa, în timp ce anionul bicarbonic va fi trecut prin polul bazal în sânge, formând aici bicarbonatul, care determină alcalinizarea plasmei din cursul digestiei gastrice proporțional cu cantitatea de acid secretată (fig. 9.13).

Deplasarea în plasma sanguină a anionului HCO_3^- are loc prin intervenția unei pompe Cl/HCO_3 la schimb cu ionul de Cl^-, care trece activ din citoplasma celulelor oxintice în secreția gastrică; urmează combinarea anionului Cl^- cu H^+ trecut anterior, rezultând HCl, și a altor cantități de Cl^- cu ionul de K^+, formând ClK.

Trecerea anionului Cl^- în secreția gastrică creează un potențial negativ de (–40 mV) – (–70 mV) în canaliculi, ce favorizează difuziunea pasivă a ionului de K^+ încărcat pozitiv, din citoplasmă oxintică în canaliculi.

Transportul de Cl^- are loc și în condițiile în care secreția de H^+ este stopată, ducând la concluzia că deplasarea acestui ion se face printr-un mecanism dublu, dependent și independent de secreția H^+.

Apa trece din celulele oxintice în canaliculi prin osmoză.

Rezultă o soluție finală care conține HCl în concentrație de 100 milimoli la litru și ClK în concentrație de 17 milimoli la litru.

Formarea secreției gastrice este înalt-dependentă de energia metabolică. Transportul hidrogen-ionilor împotriva unui gradient de concentrație de trei milioane de ori mai mare necesită o amplă sursă de energie, pentru care este necesar un substrat metabolic adecvat. Numeroși cercetători apreciază că energia necesară transportului H-ionilor este preluată din scindarea ATP.

O altă ipoteză, ipoteza „redox" (Walsh, 1973), presupune că energia din reacțiile de oxido-reducere ce au loc în afara mitocondriei este folosită direct pentru translocarea și deplasarea H^+. Acest proces ar fi similar mecanismului chimio-osmotic din cursul formării gradientului protonic în mitocondrie în cursul respirației celulare.

Rolul acidului clorhidric este de a denatura proteinele și de a le pregăti pentru acțiunea proteolitică a pepsinei și catepsinei. De asemenea, transformă Fe^{3+} în Fe^{2+} absorbabil, stimulează eliberarea de secretină (hormon intestinal) în contact cu mucoasa duodenală și exercită un efect bactericid.

Dintre substanțele organice conținute în sucul gastric enzimele sunt cele mai importante. Acestea sunt: *pepsina, catepsina, labfermentul, lipaza gastrică, lizozimul* și *ureaza*.

Principala enzimă a sucului gastric este *pepsina*, o enzimă de tip proteazic secretată de către celulele principale ale glandelor fundice sub formă de proenzimă, numită pepsinogen. Acesta trece spontan în pepsină la un pH sub 6, procesul realizându-se în faze intermediare, în parte reversibile și dependente de pH, prin desprinderea unui peptid sub influența HCl și a unor mici cantități de pepsină. Pepsinogenul este precursorul celor trei tipuri de pepsină existente în sucul gastric. Biosinteza pepsinogenului, mai exact a grupelor de pepsinogeni (PG I, PG II), se realizează pe căile cunoscute ale sintezei proteice intracelulare. După sinteză, moleculele de pepsinogen sunt depozitate în granule secretoare, de unde vor fi eliberate în cavitatea gastrică, iar o fracțiune redusă va fi descărcată în sânge prin polul bazal al celulelor secretoare. Activitatea pepsinogenică poate fi astfel depistată în plasmă și urină, în cea din urmă prin dozarea uropepsinogenului.

Toți factorii care favorizează creșterea secreției gastrice acide activează în general și eliberarea de pepsină (gastrina, secretina, histamina, hiperglicemia insulinică).

Pepsinele sunt endopeptidaze ce hidrolizează proteinele, solubilizându-le mai întâi sub formă de acid-albumine și apoi scindându-le în albumoze și peptone, polipeptide cu șase resturi de aminoacizi; nucleo-proteinele sunt separate în acizi nucleici și proteine, în timp ce keratinele, protaminele și mucina nu sunt atacate.

O altă enzimă proteolitică este *catepsina*, care participă la digestia proteinelor numai la sugar, unde sucul gastric este slab acid. Considerată până acum ca o unitate specifică, s-a dovedit că este de fapt o fracție de pepsinogen.

Labfermentul, denumit și *presură* sau *renină gastrică*, produce coagularea laptelui prin mecanismul precipitării cazeinogenului solubil, pe care-l transformă în cazeină și paracazeină în prezența Ca^{2+}. La omul adult se găsește în cantitate mică și acționează la un pH optim de 4,5–5,5. Coagulul cuprinde particule grăsoase și separă un lichid restant, lactoserum, în compoziția căruia intră substanțe minerale, lactoză și proteine necoagulate (lactoalbumine și lactoglobuline), care sunt atacate de pepsină. Separarea laptelui, sub acțiunea sa, în două fracțiuni, una solidă, care rămâne în stomac, și alta lichidă, evacuată rapid în intestin,

reprezintă un fenomen de adaptare care permite stomacului de sugar să primească o cantitate de lapte apreciabilă în raport cu volumul acestuia, ingerat în 24 de ore de-a lungul celor aproximativ opt mese.

În prezent, existența enzimei este contestată atât la sugar, cât și la adult, toate enzimele proteolitice gastrice având capacitatea de a coagula laptele.

Lipaza gastrică este o enzimă întâlnită doar în stomacul copilului, activă la pH 5,5 și inactivă în mediu mai acid. Ea acționează asupra trigliceridelor ce conțin acizi grași cu lanț lung, eliberând cantități mici de acizi grași și gliceride parțiale. La sugar, enzima hidrolizează 25% din lipidele laptelui.

Gelatinaza scindează gelatina, o proteină componentă a țesutului conjunctiv.

Lizozimul, asemănător celui produs în secreția salivară, scindează glucidele, acționând optim la pH de 5,3.

Ureaza gastrică este un produs al celulelor mucoase și al bacteriilor din sucul gastric, acțiunea ei, de scindare a ureei, fiind minoră.

Ureea disponibilă pentru hidroliză intră în contact cu enzima când apa traversează mucoasa gastrică în timpul secreției gastrice. Rezultă că în timpul secreției acide o mică cantitate de uree este hidrolizată în mucoasă, produsele rezultate fiind alcaline: două molecule de amoniac pentru o moleculă de CO_2.

Cantitatea de amoniac formată fiind egală numai cu 1/500 părți din cantitatea de acid secretată, hidroliza ureei nu contribuie la neutralizarea acidului la subiecții normali, în afara cazului când se ingeră mari cantități de uree (15–25 g), neutralizarea putând ajunge până la jumătate din activitatea gastrică.

Sucul gastric mai conține și *factorul intrinsec* secretat la om de glandele fundice și care este o mucoproteină cu greutate moleculară de 53 000. Factorul intrinsec favorizează absorbția vitaminei B_{12} (factorul extrinsec), indispensabilă eritropoiezei. Vitamina B_{12} (ciancobalamina) se fixează pe factorul intrinsec, iar complexul vitamină-proteină se deplasează de-a lungul intestinului și aderă la celulele epiteliale de la nivelul ileonului. Rolul factorului intrinsec este de a stimula pinocitoza și de a favoriza absorbția vitaminei. În enterocite, vitamina B_{12} este transferată de pe factorul intrinsec pe transcobalamina II, care o transportă în plasma sanguină.

Când factorul intrinsec lipsește, vitamina B_{12} nu se mai absoarbe și apare anemia pernicioasă.

Existența unei diastaze proteolitice, ca pepsina în sucul gastric acid, a pus problema autodigestiei stomacului. Se consideră că rezistența mucoasei gastrice față de acțiunea acidului gastric se datorează fie alcalinității protoplasmei, fie unei acțiuni neutralizante asigurate de secreția unor antifermenți. Acest rol îl are *mucina*, care este o mucoproteină secretată atât de celulele mucoase ale gâtului glandelor fundice, cât și de celulele caliciforme care tapetează mucoasa gastrică. Suprafața stomacului este acoperită de un strat de mucus cu o grosime de 1–1,5 mm, având reacție alcalină sau neutră, cu excepția zonelor de formare a acidului clorhidric.

Stratul mucos exercită atât protecție mecanică, cât și chimică a mucoasei gastrice. Aceasta din urmă se realizează prin capacitatea de a fixa și neutraliza HCl (100 ml mucus neutralizează 40 ml HCl 0,1 N). Pe de altă parte, pepsina care difuzează în stratul de mucus este inactivată prin absorbția de către pH-ul alcalin al mucinei. Iritarea chimică, mecanică, cât și lezarea mucoasei modifică secreția de mucus, conferind protecției exercitate de acesta un caracter dinamic și adaptativ.

9.2.2.2. **Reglarea secreției gastrice**

Sucul gastric se secretă aproape continuu, în cantitate foarte redusă în fazele interdigestive și cu creștere maximă în cursul digestiei.

Secreția bazală de suc gastric, nestimulată, reprezintă 5–10% din valoarea celei stimulate. Valorile secreției bazale variază între 0–5 mEq/h și reprezintă efectul acțiunii sumate a diferitelor influențe nervoase sau umorale cu rol stimulator sau inhibitor ce se exercită în permanență asupra stomacului.

Tonusul vagal constant ce determină eliberarea continuă de acetilcolină constituie factorul principal care menține secreția gastrică bazală. Influențele nervoase asupra nivelului secreției bazale pot fi dovedite prin studiul subiecților numai cu fistulă gastrică, astfel depresiile psihice scad secreția bazală, în timp ce agresivitatea o crește.

Reglarea și adaptarea activității secretorii a stomacului se fac prin control nervos și umoral.

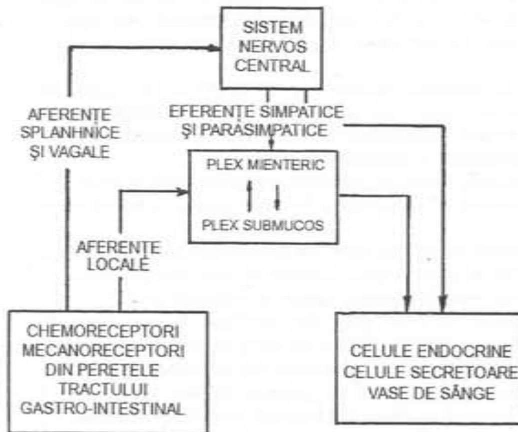


Fig. 9.14. Căile reflexe intrinseci și extrinseci din tractul gastro-intestinal.

Reglarea nervoasă este reprezentată de dublul mesaj informațional care circulă de la periferie pe căi senzitive la centru și, de aici, pe calea nervilor vagi la glandele gastrice, realizând un răspuns prompt cu o secreție acidă bogată în enzime proteolitice.

Pe calea aferentă senzitivă sosesc semnale de la receptorii optici, auditivi, gustativi, precum și de la mecano- și chemoreceptorii din stomac și intestin, mesaje ce sunt trimise nucleului dorsal al vagului din bulb. De aici, calea eferentă urmează calea fibrelor parasimpatice preganglionare și postganglionare ce pun în libertate acetilcolina la nivelul terminațiilor.

Mediatorul parasimpatic acționează atât direct asupra celulelor parietale oxintice, stimulându-le, cât și indirect, favorizând eliberarea în circulație la nivelul mucoasei antrului piloric a unui hormon numit *gastrină.*

Activitatea secretorie, ca, de altfel, și cea motorie, a stomacului este în permanență controlată de sistemul vegetativ parasimpatic ca principal agent stimulator. Aferențele și eferențele acestui sistem asigură reflexe gastrosecretoare lungi, vago-vagale, și scurte, colinergice intramurale.

Sistemul simpatic, mai puțin important, participă la coordonarea activității secretorii a stomacului, având un rol inhibitor asupra acesteia, atât prin acțiune directă asupra celulelor parietate secretoare, cât și indirect, prin influențarea motricității vasculare și, deci, a fluxului sanguin din mucoasa gastrică. Simpaticul deține în același timp și o funcție trofică, stimulând diferențierea celulară și regenerarea mucoasei gastrice (fig. 9.14).

Reglarea neuro-umorală a secreției gastrice cunoaște trei faze, și anume: *cefalică, gastrică* și *intestinală.*

Faza cefalică se realizează prin mecanisme reflex condiționate și reflex necondiționate, la care se adaugă componenta umorală.

a) *Mecanismul reflex condiționat,* denumit și faza psihică, este declanșat de un complex de factori care pot acționa disparat sau asociat ca, de exemplu: excitații vizuale, olfactive și auditive legate de pregătirea mesei, discuții sau chiar numai gândul referitor la anumite mâncăruri preferate, cronologia orelor de masă, obiceiuri alimentare, condiționarea la un excitant natural ori artificial asociat în prealabil cu alimentarea etc. Apare astfel un complex de senzații care dau naștere apetitului ce declanșează secreția gastrică condiționată, în care un rol principal îl are scoarța cerebrală, de la care pleacă impulsuri stimulatoare spre nucleul dorsal al vagului (fig. 9.15) prin intermediul hipotalamusului, inițiind secreția psihică. Vagotomia abolește răspunsul gastrosecretor.

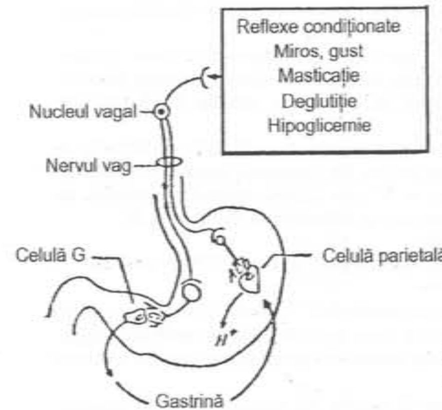


Fig. 9.15. Reglarea secreției gastrice în faza cefalică.

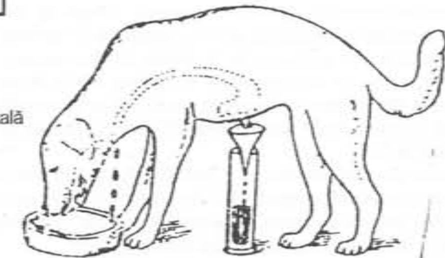


Fig. 9.16. Experiența prânzului fictiv demonstrat de Pavlov.

Anumite stări psihice influențează secreția gastrică. Aceste aspecte au fost observate pe subiecți cu fistule gastrice permanente. Emoțiile și stările depresive scad secreția de suc gastric, în timp ce comportamentul ostil și agresiv o stimulează.

b) *Mecanismul reflex necondiționat:* prezența alimentelor în cavitatea bucală, gustul, masticația și deglutiția lor determină reflex secreția gastrică prin excitarea receptorilor buco-faringieni, de la care impulsurile urmează calea nervilor gustativi spre centrul bulbar reprezentat de nucleul dorsal al vagului. Calea eferentă a arcului reflex este reprezentată de nervii vagi.

Mecanismul nervos reflex de stimulare a secreției gastrice pe calea reflexelor condiționate și necondiționate a fost demonstrat de I. P. Pavlov pe animale cu fistulă dublă, esofagiană și gastrică (fig. 9.16).

În cursul masticației și deglutiției, deși alimentele nu ajung în stomac, aceste animale prezintă o creștere a secreției gastrice ce este abolită de vagotomie.

În timpul fazei cefalice există și o participare *umorală* (vezi fig. 9.15) reprezentată prin acetilcolină și gastrină, mediate pe cale vagală (prânzul fictiv determină un puternic răspuns secretor al micului stomac Heidenheim, denervat vagal). Vagul exercită și o acțiune stimulatoare directă asupra celulelor secretoare, demonstrată prin faptul că secreția de suc gastric la nivelul micului stomac Pavlov (pungă stomacală derivată, cu inervația vagală păstrată) are loc în cazul administrării prânzului fictiv, chiar dacă animalelor li s-a extirpat în prealabil antrul piloric eliberator de gastrină.

Secreția gastrică este influențată și de impulsuri ce sosesc la centrul bulbar, de la sistemul limbic, hipotalamus și alți centri nervoși superiori.

Stimularea sistemului limbic și a hipotalamusului anterior mărește activitatea eferentă vagală și, implicit, secreția gastrică.

Hipoglicemia insulinică are efect analog, probabil prin acțiune directă asupra hipotalamusului, efect ce este abolit de vagotomie și atropină. Excitarea hipotalamusului posterior determină o secreție gastrică acidă, tardivă, neinfluențată însă de vagotomie, și suprimată numai de dubla suprarenalectomie.

Se pare că hipotalamusul este implicat în două mecanisme secretoare gastrice: unul nervos vagal și altul umoral, ce acționează prin adenohipofiză și corticosuprarenală. Stimularea secreției gastrice acide de către insulină se realizează, de asemenea, prin mecanism central hipotalamic, cu participarea nervilor vagi. Mecanismul intercentral este relevat și de faptul că în faza cefalică stimularea secreției gastrice este obișnuit asociată cu senzația de foame.

Experimental s-a demonstrat, de altfel, că în aceeaşi regiune hipotalamică, unde se află centrii care controlează ingestia de alimente, se găsesc şi centrii care reglează secreţia gastrică.

Faza gastrică (necondiţionată) este declanşată de pătrunderea şi prezenţa alimentelor în stomac. Ea continuă timp de aproximativ 3–4 ore, interval în care alimentele sunt supuse digestiei gastrice şi pregătite pentru evacuare în duoden.

Sucul gastric elaborat în timpul acestei faze este puternic acid şi bine reprezentat enzimatic.

Acţiunea stimulatoare asupra secreţiei sucului gastric este determinată de excitarea receptorilor gastrici şi destinderea pereţilor stomacului de către alimente. Pe cale vagală, impulsurile ajung la nucleul vagal bulbar, de unde pleacă comenzile efectoare la glandele secretoare parietale. Mecanismul nervos a fost dovedit experimental prin excitarea mecanică a mucoasei şi prin distensia moderată a pungii gastrice principale a modelului experimental Pavolv. În ambele situaţii este determinată secreţia micului stomac, realizat ca o pungă derivată ce păstrează legăturile nervoase cu stomacul propriu-zis. De asemenea, distensia stomacului unui animal căruia i s-a îndepărtat antrul (eliberator de gastrină) declanşează secreţia de acid şi pepsină. Toate aceste răspunsuri sunt mult reduse după vagotomie. Abolirea completă are loc numai după administrarea de atropină, ceea ce sugerează că, pe lângă reflexul lung de tip vago-vagal, mecanismul nervos este completat cu un reflex local colinergic determinat de plexurile intramurale (fig. 9.17).

Reglarea umorală a secreţiei gastrice este împletită intim cu cea nervoasă şi este reprezentată mai discret în faza cefalică, intensificând în schimb puternic secreţia în faza gastrică.

Funcţionarea celulelor parietale ale stomacului este modulată de trei clase de reglatori umorali: cei aduşi de circulaţia sanguină, cei eliberaţi local la nivelul terminaţiilor nervoase şi cei eliberaţi de mucoasă, din care difuzează apoi spre celulele parietale prin spaţiul extracelular.

Acetilcolina este eliberată la nivelul terminaţiilor parasimpatice în imediata apropiere a celulelor parietale gastrice şi a celulelor musculare prin mecanisme reflexe lungi şi scurte (locale). La nivelul peretelui gastric, sistemul colinergic nu este singurul prezent, el intricându-se cu mediatori peptidergici (substanţa P, VIP), purinergici (ATP), prostaglandinici, a căror prezenţă a fost dovedită imunohistochimic.

Acetilcolina eliberată la nivelul celulelor parietale efectoare le stimulează pe acestea direct prin cuplare pe receptorii muscarinici, având ca efect final creşterea secreţiei de hidrogen-ioni. O altă cale de acţiune a acetilcolinei este cea de stimulare a eliberării de gastrină şi probabil de histamină.

Acetilcolina este un stimul puternic pentru anumiţi componenţi, cum sunt pepsina şi factorul intrinsec.

În mecanismul secretor colinergic al celulelor parietale un rol important îl joacă calciul, stimularea colinergică a acestor celule fiind cuplată cu creşterea influxului de calciu extracelular.

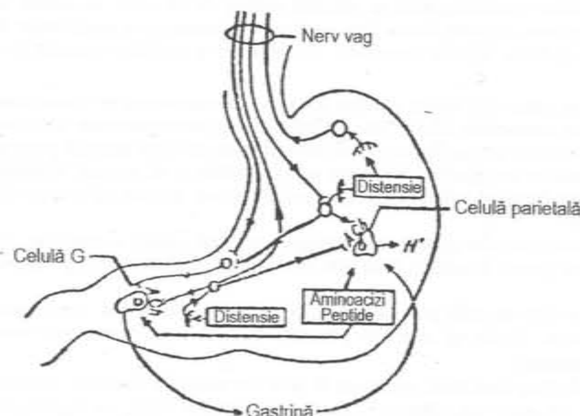


Fig. 9.17. Reglarea secreţiei gastrice în faza gastrică.

Aşa după cum este cunoscut, calciul este un veritabil mesager secundar intracelular care, împreună cu nucleotidele ciclice, ar regla activitatea unor importante enzime: anhidraza carbonică, protein kinaza şi fosfodiesteraza.

Gastrina este unul din cei mai bine studiaţi hormoni gastro-intestinali a cărei acţiune a fost evidenţiată în 1906, de Edkins, prin stimularea mucoasei antrale.

În 1964, Gregor şi Tracy izolează un polipeptid din antrul gastric, iar Mc Guigan identifică celulele G secretoare de gastrină.

Deşi este eliberată predominant de antrul piloric, cantităţi mici de gastrină au fost găsite şi în regiunea cardiei.

O activitate gastrin-*like* are şi intestinul subţire, şi chiar colonul.

Au fost izolate chimic şi funcţional trei tipuri de gastrine: *big-gastrina*, formată din 34 de aminoacizi, *little-gastrina*, cu 17 aminoacizi, şi *mini-gastrina*, cu 14 aminoacizi.

Gastrină 17 este cea mai activă formă a gastrinei circulante şi pare a fi cel mai important component în cadrul reglării umorale a secreţiei gastrice.

Structura G_{34} şi G_{17} este următoarea:

G_{34}:

pGlu-Leu-Gly-Pro-Glu-Gly-Pro-His-Leu-Val-Ala-Asp-Pro-Ser-Lys-Lys-Glu-Gly-Pro-Try-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-(Try-Met-Asp-Phe-NH_2)

( ) – partea activă a gastrinei

G_{17}:

pGlu-Gly-pGlu-Try-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-(Try-Met-Asp-Phe-NH_2)

( ) – partea activă a gastrinei

Gastrina este eliberată în prezenţa peptidelor, aminoacizilor şi calciului prin activare nervos reflexă şi prin acţiunea catecolaminelor circulante şi bombezinei (hormon eliberat de mucoasa duodenală).

Eliberarea se face în circulaţia sanguină de la nivelul celulelor G (secretoare de gastrină) prezente în pilor, antru şi duodenul proximal.

Cea mai mare cantitate de gastrină serică este secretată de antru.

Membrana celulelor G este prevăzută cu microvilozităţi ce posedă receptori atât pentru stimularea, cât şi pentru inhibarea eliberării de gastrină.

Pentru activitatea biologică este esenţială prezenţa tetrapeptidului COOH-terminal format din patru aminoacizi diferiţi, fracţie activă care se găseşte şi sub formă de preparat comercial (pentagastrina).

Eliberarea de gastrină creşte în magnitudine şi durată în condiţiile menţinerii unui pH intragastric mai mare de 3 şi, de asemenea, în prezenţa proteinelor sau aminoacizilor. În privinţa ultimului aspect, există chiar un raport de proporţionalitate între perfuzia intragastrică cu o soluţie de peptone la pH constant şi cantitatea de gastrină serică.

Deşi pe parcursul a 24 de ore cantitatea de secreţie gastrică este înaltă seara şi scăzută dimineaţa, nu există un paralelism între cantitatea acesteia şi concentraţia din plasmă.

Cercetările făcute pentru a elucida mecanismul de secreţie al gastrinei au arătat că există cel puţin patru căi de eliberare, şi anume: stimularea vagală, distensia gastrică, stimularea umorală şi stimularea alimentară.

Există numeroase dovezi experimentale care indică faptul că eliberarea de gastrină de către celulele G din mucoasa antrală este şi de natură direct colinergic-receptorială. Astfel, acetilcolina aplicată pe mucoasa antrală stimulează secreţia de gastrină chiar dacă antrul piloric este denervat sau transplantat. De asemenea, aplicarea pe mucoasa antrală de anestezice locale (procaină sau cocaină) împiedică consecutiv eliberarea de gastrină, în timp ce acţiunea gastrin-secretoare a acetilcolinei aplicate direct persistă (fig. 9.18).

Se pare, deci, că stimulii mecanici sau chimici pot să-şi exercite efectele lor excito-secretoare de gastrină atât prin intermediul receptorilor colinergici ce sunt în legătură cu terminaţiile postganglionare vagale şi „blocaţi" de anestezice locale, cât şi prin receptori colinergici diferiţi de primii, prin intermediul cărora acetilcolina provoacă secreţia celulelor G.

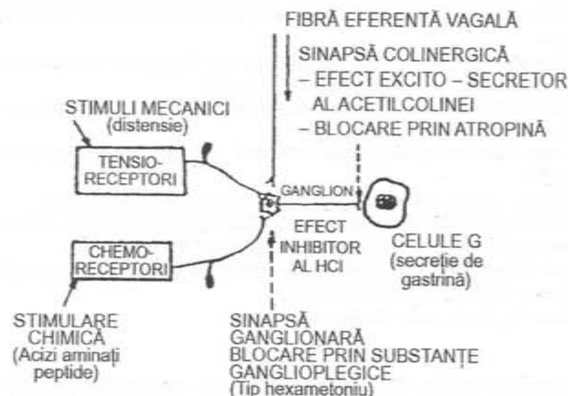


Fig. 9.18. Schema mecanismului nervos implicat în secreția gastrinei.

Încă din faza cefalică, aferențele vagale stimulează nu numai activitatea secretorie a glandelor fundice, ci și a celulelor G.

Există dovezi recente ce sugerează că eliberarea vagală a gastrinei s-ar realiza și printr-un mecanism necolinergic cu transmiterea peptidergică și mediat de bombezină (Walsh, 1980).

Distensia locală gastrică, atât cea izolată a antrului, cât și cea a pungii fundice determină, de asemenea, stimularea eliberării de gastrină din antru.

Substanțele ganglioplegice împiedică transmisia semnalelor date de distensie, ceea ce face să se presupună existența în peretele gastric a unor plexuri nervoase intramurale ce realizează legături între receptorii antrali și celulele G. Mecanismul acestei căi este realizat prin reflexe locale, colinergice, întrucât efectele distensiei sunt blocate de atropină. În acest mod, inervația intrinsecă locală își adaugă acțiunea la cea a aferențelor vagale extrinseci provenite de la regiunile antrală și pilorică, în vederea stimulării secreției de gastrină. Mecanismul fiind colinergic în ambele cazuri, nu este exclusă o cale finală comună.

Pe calea stimulării alimentare se descriu descărcări de gastrină determinate de proteine administrate intragastric. În schimb, în cazul administrării intravenoase sau direct în intestinul subțire a acestora, efectul asupra secreției gastrinei nu mai are loc, cu toate că se înregistrează o creștere a secreției gastrice acide, ceea ce demonstrează mecanismul chimic de acțiune a acestei căi.

Sumarea acțiunii mecanice (distensia) și chimice (proteine) amplifică corespunzător eliberarea gastrinei. Nivelul secreției gastrice ca răspuns la gastrină (200 ml/oră) este mai mic decât la stimularea nervoasă (500 ml/oră), dar durează mai mult (câteva ore), acționând atât timp cât hrana rămâne în stomac.

Stimularea pe cale umorală a gastrinei este realizată și de bombezină și de calciu. Dacă pentru primul factor s-a dovedit realizarea acțiunii sale pe cale vagală peptidergică, pentru calciu mecanismul intim excito-secretor este încă neelucidat.

Eliberarea de gastrină cunoaște și influențe inhibitoare. Astfel, scăderea pH-ului gastric sub 2,5 este un factor de inhibiție a gastrinei ce afectează îndeosebi nivelurile de solicitare din timpul digestiei și care se constituie ca un veritabil mecanism de retrocontrol.

Eliberarea de gastrină este inhibată și de unii hormoni peptidici: somatostatin, glucagon, secretină, peptidul intestinal vasomotor (VIP), peptidul inhibitor gastric (GIP), colecistokinină (CCK), calcitonină.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune al gastrinei, datele de până în prezent sunt controversate, atât cu privire la existența receptorilor pentru gastrină pe celulele parietale, cât și referitor la medierea intracelulară a acțiunii gastrinice.

S-au propus mai multe căi posibile de acțiune a gastrinei:

a) prin eliberare de acetilcolină la nivelul terminațiilor nervoase, cu acțiune locală a acesteia pe celula organului receptor (celulele parietale și zimogene gastrice);

b) prin eliberare de histamină prezentă, de altfel, în mari cantități la nivelul mucoasei gastrice (sub influența gastrinei ar crește activitatea histidin decarboxilazei și capacitatea de formare a histaminei).

Conform teoriei lui Code (1965), acetilcolina și gastrina stimulează formarea și eliberarea de histamină, aceasta din urmă ca mediator final comun pentru stimularea celulelor secretoare parietale (acțiune în serie).

Un alt model funcțional (Grossman și Kenturek, 1979) admite că acțiunea celor trei mediatori ar fi interdependentă, stimularea unuia crescând sensibilitatea celorlalți doi receptori, iar blocarea unuia diminuând sensibilitatea față de secretagogii specifici la cei neblocați.

Efectele fiziologice ale gastrinei sunt reprezentate de acțiuni multiple, secretorii, motorii și trofice: în cadrul stimulării secreției gastrice, ea crește puternic secreția de hidrogen-ioni și de pepsină; participă alături de pancreozimin-colecistokinină, dar într-o măsură mai mică decât aceasta, la stimularea secreției enzimatice pancreatice; stimulează creșterea mucoasei gastrice, în special a stratului secretor acid prin stimularea sintezei de ARN, ADN și a proteinelor; determină creșterea ușoară a factorului intrinsec; este implicată în reglarea eliberării de insulină; reprezintă un puternic stimulent al musculaturii digestive, îndeosebi al regiunii antrale și, deci, al evacuării gastrice.

Histamina este al treilea mediator al secreției gastrice. Descrisă din 1920, de Popielski, ca având acțiune stimulatoare asupra celulelor secretoare ale stomacului, participarea ei la reglarea umorală a activității gastrice s-a dovedit complexă și departe de a fi complet descifrată.

Eliberată din bazofile, mastocite, trombocite și celulele enterocromafine ale sistemului APUD, ea acționează prin intermediul receptorilor H_1 și H_2 la nivelul organelor-țintă. Activitatea glandelor gastrice poate fi influențată atât de histamină adusă pe calea circulatorie generală, cât și de cea eliberată local.

Histamina se eliberează la nivelul unor celule specializate din mucoasa gastrică, probabil printr-un mecanism cAMP-dependent.

Ionii de calciu intervin și ei în producerea histaminei, favorizând eliberarea acesteia.

Așa după cum s-a arătat mai sus, eliberarea de histamină ar fi declanșată de către acetilcolină și gastrină, ca mediator final comun sau, după alte păreri, ea s-ar secreta în mod continuu, determinând potențarea sensibilității celulelor parietale față de secretagogi. Nu este exclus ca ambele teorii să reflecte adevărul, la nivelul celulelor parietale realizându-se integrarea răspunsului secretor la variate stimulări.

Răspunsul secretor la administrarea de histamină este dependent și proporțional cu masa celulelor parietale. Acest efect este atât de reproductibil, încât se folosește ca test (testul maximal Kay) pentru calcularea masei celulare parietale (MCP).

Histamina crește volumul sucului gastric și secreția ionilor de H^+ care, la rândul lor, determină creșterea debitului clorhidric orar, ambele efecte fiind realizate cu participarea receptorilor H_2 (blocați de ranitidină). Comparativ cu gastrina, efectul histaminic de stimulare a acidității gastrice și producerii de pepsină este mai puternic.

Un alt factor umoral ce acționează asupra secreției gastrice este reprezentat de *prostaglandine*, prezente ca hormoni locali în mucoasa stomacului. Efectul este inhibitor pentru prostaglandinele din grupa E (PGE_1 și PGE_2) și a fost dovedit atât pe micul stomac Pavlov cu inervația păstrată, cât și pe modelul denervat Heidenhein.

PGE scad volumul total de suc gastric, debitul de acid clorhidric și de pepsină. Diminuarea secreției s-ar explica fie prin scăderea formării cAMP (inhibarea activității sau sintezei adenilat ciclazei), fie prin competiție directă cu cAMP.

Faza intestinală: secreția sucului gastric se prelungește și după golirea stomacului, dar la un nivel mai redus. Producerea de suc gastric în această fază este, la rândul ei, reglată nervos și umoral, atât în sens stimulator, cât și inhibitor.

Mecanismul nervos a fost dovedit prin creșterea secreției de suc gastric ca urmare a distensiei duodenale, într-un mic stomac fundic cu inervația păstrată, ca și de suprimarea ei la anestezierea sau atropinizarea mucoasei intestinale.

Totuși, rolul principal în reglarea fazei intestinale îl dețin mecanismele umorale, căci secreția gastrică ce apare după stimularea mecanică sau chimică a duodenului are loc chiar dacă sunt secționate toate legăturile nervoase ale stomacului.

Factorul umoral principal care acţionează este gastrina, numită de Grossman gastrina intestinală (1968), secretată de mucoasa duodenală. Acţiunea ei stimulatoare a fost dovedită atât experimental, cât şi pe pacienţi antrectomizaţi. Alţi hormoni intestinali care stimulează secreţia acidă a stomacului sunt motilinul şi bombezina.

Unele substanţe chimice, cum ar fi acizii, grăsimile şi produşii de digestie lipidică, soluţiile hipertonice, venite în contact cu mucoasa duodenală au efecte inhibitoare asupra secreţiei gastrice. Această acţiune se exercită pe căi nervoase insuficient elucidate, dar în care sunt probabil interesate fibre vagale inhibitoare necolinergice şi neadrenergice, inervaţia simpatică şi plexurile intramurale.

Principalul mecanism inhibitor este însă cel umoral.

Substanţele enumerate anterior stimulează eliberarea unui hormon din mucoasa duodenală, numit enterogastronă, cu efecte inhibitoare asupra secreţiei gastrice, realizate probabil prin intermediul secretinei şi colecistokininei. O substanţă cu acţiune asemănătoare a fost extrasă din urina de om (urogastrona).

Aceeaşi acţiune inhibitoare o au şi alţi hormoni intestinali, cum sunt somatostatinul, secretina, colecistokinina, GIP, enteroglucagonul, VIP. Având în vedere acţiunile lor diverse şi complexe, ei sunt prezentaţi separat în capitolul Hormoni gastro-intestinali.

În concluzie, reglarea funcţiei secretorii a stomacului se realizează prin mecanisme complexe neuro-umorale (fig. 9.19).

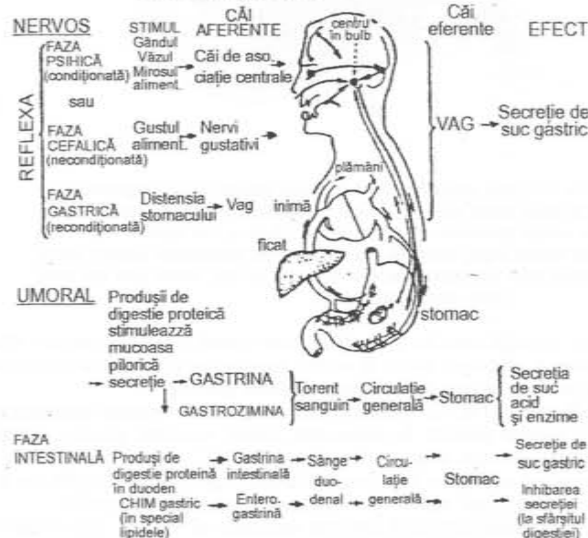


Fig. 9.19. Reglarea secreţiei gastrice.

Succesiunea topografică şi funcţională a celor trei faze reflexe întreţine şi adaptează secreţia gastrică la necesităţi. Fazele psihică şi cefalică nu durează decât o oră sau două. Sucul rezultat este abundent şi foarte activ. Acest suc amorsează şi pregăteşte faza umorală, gastrică şi duodenală, al cărei suc mai puţin activ continuă să fie secretat timp de 6–8 ore. Intervenţia mecanismelor nervos şi umoral se exercită în paralel.

Actele motorii şi secretorii, care sunt de origine atât nervoasă, cât şi umorală, se asociază pentru a realiza chimul gastric.

Influenţele nervoase care intervin asupra secreţiei gastrice, în afara celor simpatico-parasimpatice, aparţin centrilor superiori corticali, având ca staţie intermediară de releu hipotalamusul anterior şi posterior.

Asupra secreţiei gastrice îşi exercită influenţa şi numeroase substanţe farmacologice. Dintre stimulenţi amintim: histamina (cu acţiune periferică), insulina (cu acţiune centrală), acetilcolina (substanţă parasimpatotropă).

Substanţele parasimpatolitice care reduc secreţia gastrică sunt: beladona şi alcaloizii ei, atropina, hiosciamina, precum şi anticolinergicele de sinteză, ca bantina şi probantina.

Inhibarea secreţiei gastrice poate avea loc în fiecare din următoarele trei circumstanţe: (a) una din condiţiile necesare secreţiei lipseşte – de exemplu, diminuarea debitului sanguin prin adrenalină sau vasopresină; (b) celulele secretoare sunt deprimate – de exemplu, de un mediator chimic eliberat de terminaţiile nervoase apropiate celulelor; (c) stimularea hormonală sau nervoasă poate fi întreruptă sau redusă.

Toţi factorii ce intervin în reglarea activităţii secretorii a stomacului realizează, în condiţii fiziologice, o secreţie gastrică adecvată ca volum şi conţinut stării funcţionale a acestuia şi caracteristicilor cantitativ-calitative ale alimentelor ingerate.

9.2.2.3. Explorarea secreţiei gastrice

Se face prin recoltarea sucului gastric cu ajutorul sondelor Einhorn sau Faucher, măsurându-se apoi volumul şi dozându-se aciditatea. La animale, recoltarea se poate face şi prin fistulă gastrică simplă sau dublă (fistulă gastrică şi fistulă esofagiană) sau cu ajutorul micului stomac Heidenheim perfecţionat de Pavlov şi care permite recoltarea de suc ga[illegible] pur.

La om, recoltarea prin fistulă a sucului gastric are loc numai în condiţii excepţionale (accidental sau postoperator).

În mod curent, se determină în prealabil prin tubajul pe nemâncate *(à jeun)* lichidul gastric de stază, a cărui cantitate în mod normal este de 30–50 ml suc gastric. Se trece apoi, cu ajutorul tehnicii sondajului fracţionat, la determinarea sucului gastric obţinut după stimularea secreţiei gastrice. Stimularea se face cu ajutorul prânzurilor de probă (prânzul Ewald-Boas cu alcool sau Leporski). Cel mai frecvent, în prezent, stimularea se realizează prin teste farmacologice care au o valoare clinică superioară metodelor vechi; reprezentate de prânzurile de probă sau proba cu cafeina Katsch şi Kalk etc. Se foloseşte, astfel, testul cu histamină Kay, testul cu insulină Hollander sau teste cu analogi ai histaminei: histalogul sau pentagastrina (Peptavlon).

Exprimarea acidităţii după titrarea cu NaOH N/10 a sucului gastric se face separat pentru acidul clorhidric liber, combinat şi total, în unităţi clinice Javorski, în grame sau miliechivalenţi la litru (mEq/l). Numărul de ml NaOH N/10 care au neutralizat aciditatea liberă, combinată sau totală din 100 ml suc gastric reprezintă unităţile clinice Javorski (valorile normale: HCl liber = 15 U.C., HCl combinat = 25 U.C. şi aciditatea totală = 40–60 U.C.).

Cunoscând numărul de ml NaOH N/10 necesar pentru neutralizarea a 100 ml suc gastric, se poate calcula aciditatea în g/l înmulţind numărul de ml NaOH N/10 cu 0,00365 g HCl şi apoi cu 10 (1 ml NaOH N/10 neutralizează 0,00365 g HCl).

Valorile normale, pentru acest mod de exprimare sunt: HCl liber = 0,9 g/l, HCl combinat = 1–2,5 g/l şi aciditatea totală = 2,5–3,5 g/l.

Aciditatea totală este formată din aciditatea liberă la care se adaugă aciditatea combinată, adică aciditatea legată de mucină sau proteine.

Calculul în mEq/l se poate face ştiind că 1 mEq HCl conţine 0,0365 g HCl; valoarea normală pentru aciditatea totală este de 100–120 mEq/l.

În ultimul timp, exprimarea acidității se face în debit de acid clorhidric (QH^{+}), sau debit acid orar, care reflectă concentrația hidrogen-ionilor liberi în mEq/l, după formula:

$$QH = \frac{\text{Vol. suc gastric în ml/h} \times \text{aciditatea titrabilă (mEq/l)}}{1\,000}$$

Valorile normale sunt de 1,5–2,5 mEq HCl/h pentru secreția gastrică bazală și 20–30 mEq HCl/h pentru cea stimulată.

Dacă aciditatea totală este mai mică decât valorile normale, starea respectivă se numește hipoaciditate, iar dacă le depășește, se consideră hiperaciditate.

Când aciditatea totală lipsește, se utilizează termenul de anaciditate. Lipsa atât a acidității, cât și a pepsinei este cunoscută sub numele de achilie. Scăderea cantității de acid clorhidric este numită hipoclorhidrie, lipsa – aclorhidrie, iar creșterea peste limitele fiziologice – hiperclorhidrie.

O categorie importantă de explorări ale secreției gastrice este cea reprezentată de dozările enzimatice. Se utilizează, astfel, în examene de finețe: dozarea lactic dehidrogenazei, fosfatazei alcaline, transaminazelor, ureazei, ribonucleazei și, în mod deosebit, activitatea peptică a enzimelor proteolitice prin metoda cu radio-iod-serumalbumină (RISA) și metoda cu hemoglobină.

Alte dozări privesc determinarea factorului intrinsec (utilă în anemia pernicioasă și gastritele atrofice), a gastrinei serice și investigațiile imunologice (anticorpii anticelulă parietală și anticorpii antifactor intrinsec).

Examenul microscopic al sucului gastric normal, extras după prânzul de probă, pune în evidență rare epitelii cu origine din mucoasa gastrică, rare leucocite normale sau parțial digerate, mucus, rare microorganisme, picături de grăsime și granule de amidon.

Explorări suplimentare gastrice ce pot aduce date indirecte referitoare la secreția gastrică sunt radioscopia, endoscopia și citologia gastrică.

9.2.2.4. Motilitatea gastrică

Stomacul este un organ cavitar, extensibil, cu capacitate diferită în funcție de specie și individ. La nivelul stomacului are loc depozitarea alimentelor ingerate; omogenizarea lor cu sucul gastric și formarea unui amestec semifluid, numit chim, precum și golirea lentă a conținutului său atunci când se deschide sfincterul piloric.

Umplerea gastrică. În momentul în care unda peristaltică esofagiană ajunge la nivelul cardiei, acest sfincter se relaxează reflex. Această relaxare este urmată de relaxarea fundusului și corpului stomacului, relaxare cunoscută sub numele de relaxare receptivă. Musculatura netedă a fundului și corpului gastric facilitează relaxarea receptivă, realizându-se astfel funcția de rezervor a stomacului. Celulele musculare netede ale fundului gastric au un potențial membranar de repaus foarte scăzut, de aproximativ –50 mV; la acest potențial celulele musculare netede sunt parțial contractate. Ca răspuns la hiperpolarizarea indusă de impulsurile sosite de la nivelul fibrelor nervoase inhibitorii, celulele musculare netede se relaxează. Vagotomia influențează umplerea gastrică prin diminuarea relaxării receptive.

Evacuarea gastrică. Odată ajunse în stomac, alimentele sunt amestecate cu sucul gastric. Straturile musculare ale fundului și corpului gastric sunt subțiri și, ca urmare, contracțiile de la acest nivel sunt slabe. Ca urmare, conținutul gastric de la acest nivel se va dispune în straturi, în funcție de densitatea componentelor lui. De exemplu, grăsimile se vor dispune la suprafața altor componente alimentare gastrice; de aceea, ele vor părăsi cel mai târziu stomacul. Lichidele se dispun în jurul masei de alimente din stomac și ele vor fi primele care vor părăsi stomacul. Particulele mari sau nedigerabile sunt reținute în stomac o perioadă mai lungă de timp (fig. 9.20).

Golirea gastrică este reglată atât prin mecanisme nervoase, cât și hormonale. Mucoasa duodenală prezintă, pe suprafața sa, receptori care sunt sensibili la aciditate, presiune osmotică și conținutul în grăsimi al chimului gastric.

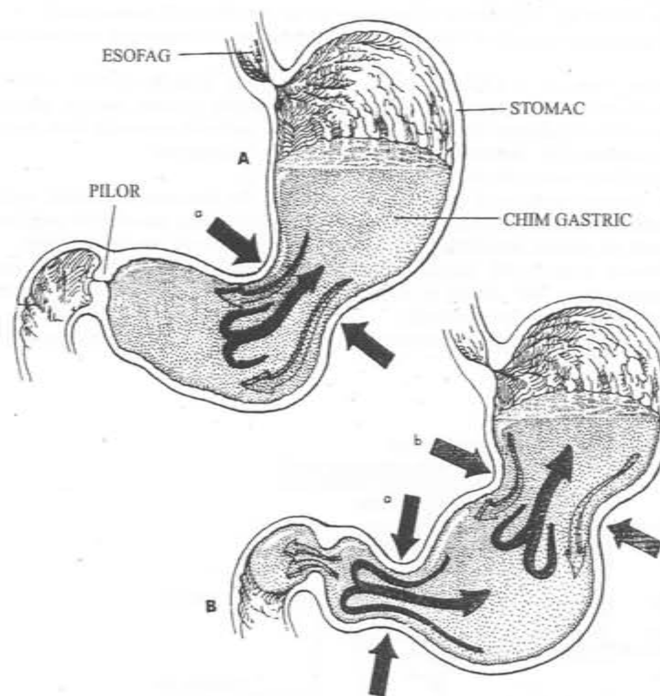


Fig. 9.20. Evacuarea stomacului. *A*: Undele peristaltice inițiate la nivelul corpului gastric progresează către pilor antrenând faza fluidă a chimului gastric care va trece prin pilor părăsind stomacul (săgeți gri). Faza solidă a chimului, dispusă în centrul stomacului, nu poate străbate pilorul și este împinsă înapoi către corpul gastric unde se continuă digestia (săgeți negre). *B*: Undele peristaltice suplimentare urmează aceeași direcție cu undele primare. Chimul fluid este împins prin pilor în duoden, pe când chimul solid este dirijat înapoi către corpul gastric.

Prezența acizilor grași sau a monogliceridelor în duoden scade ritmul evacuării gastrice. Chimul care părăsește stomacul este hiperton și va deveni din ce în ce mai hiperton pe măsura acțiunii enzimelor digestive din duoden. Soluțiile hipertone din duoden încetinesc golirea gastrică.

Conținutul duodenal cu un pH mai mic de 3,5 întârzie evacuarea gastrică. Prezența aminoacizilor și a peptidelor în duoden încetinește golirea gastrică. În consecință, ritmul evacuării gastrice corespunde ritmului cu care intestinul subțire poate procesa compușii din chimul gastric.

Scăderea ritmului evacuării gastrice ca răspuns la prezența în duoden a acizilor grași, a pH-ului scăzut sau a hipertonicității conținutului duodenal este reglată prin mecanisme nervoase și umorale.

– pH-ul scăzut al conținutului duodenal determină creșterea motilității duodenale. Acest răspuns are o componentă nervoasă vagală (vagotomia determină scăderea acestui răspuns) și una umorală, reprezentată de gastrină și secretină. Gastrina diminuează ritmul golirii gastrice prin inhibarea contracțiilor antrale și stimularea contracțiilor pilorice. Secretina, de asemenea, stimulează producția de bicarbonat a pancreasului.

– Produşii de digestie ai lipidelor (acizi graşi, monogliceride, digliceride) prezenţi în duoden declanşează mecanisme nervoase şi umorale care scad ritmul evacuării gastrice. Evacuarea acizilor graşi nesaturaţi din stomac este mai rapidă decât a celor saturaţi. Componenta umorală a acestui mecanism implică eliberarea de colecistokinină, care va stimula contracţia antrului piloric şi a pilorului, în acest fel realizându-se scăderea ritmului evacuării gastrice. Prezenţa acizilor graşi în duoden şi jejun implică eliberarea de GIP, care are efecte similare cu colecistokinina. Mecanismele nervoase sunt puţin reprezentate.

– Osmolaritatea conţinutului duodenal: prezenţa soluţiilor hiperosmolare în duoden şi jejun scade ritmul evacuării gastrice datorită implicării osmoreceptorilor de la acest nivel. Controlul nervos şi umoral al acestui fenomen nu este pe deplin elucidat.

– Prezenţa peptidelor şi a aminoacizilor în duoden determină eliberarea de gastrină din celulele G antrale. Gastrina determină creşterea contracţiei antrale şi a constricţiei sfincterului piloric, diminuând ritmul evacuării gastrice.

Activitatea electrică şi mecanică a stomacului. Contracţiile gastrice încep, de obicei, la mijlocul corpului stomacului şi se deplasează până la pilor. Forţa şi viteza acestora creşte pe măsură ce se apropie de joncţiunea gastro-duodenală. Procesul de amestecare a alimentelor cu sucurile digestive are loc la nivelul antrului. După ingestia de alimente, contracţiile antrale sunt relativ slabe în intensitate, dar, pe măsură ce digestia înaintează, ele devin din ce în ce mai puternice.

Antrul terminal şi pilorul se contractă simultan datorită vitezei de propagare a undei peristaltice. Acest fenomen se numeşte contracţie sistolică a antrului. Undele peristaltice împing conţinutul antral către bulbul duodenal, mobilizarea se încheie prin închiderea sfincterului piloric. Datorită diametrului său mic, pilorul se închide la fiecare contracţie sistolică a antrului. Contracţia puternică a capătului terminal al antrului împinge, cu forţă, conţinutul antral înapoi, în partea proximală a antrului. Această retropulsie determină amestecarea efectivă a conţinutului antral cu sucul gastric şi ajută la dislocarea mecanică a particulelor alimentare. Activitatea motorie a antrului este variabilă. Astfel, după ingestia de alimente antrul este „liniştit" timp de 1–2 ore, după care are loc o perioadă scurtă de activitate electrică şi mecanică intensă, de aproximativ 20 de minute, caracterizată prin contracţii puternice ale antrului cu pilorul relaxat. În timpul acestei perioade, particulele mari sau nedigerabile din stomac trec în duoden. Perioada de contracţii puternice este urmată de perioada de „linişte" de 1-2 ore. Acest tip ciclic de contracţie a stomacului este cunoscut sub numele de complex mioelectric migrator.

Undele peristaltice gastrice sunt generate de „*pace-maker*-ul" gastric situat pe marea curbură gastrică la mijlocul corpului stomacului. Muşchiul neted gastric are o ritmicitate intrinsecă, generând unde lente cu o frecvenţă de 3/minut. Gastrina creşte frecvenţa de apariţie a undelor lente la 4/minut. Secretina poate diminua frecvenţa undelor lente. Undele lente gastrice sunt trifazice. Faza de depolarizare rapidă a undelor lente este determinată de intrarea Ca^{2+} în celulă prin canale de Ca^{2+} voltaj-dependente. Faza de platou este determinată de intrarea Ca^{2+} şi Na^{+} prin canale voltaj-dependente lente. Faza de repolarizare este determinată de o întârziere a creşterii conductanţei pentru K^{+} (fig. 9.21). Muşchiul neted gastric se contractă atunci când depolarizarea undelor lente depăşeşte pragul de contracţie. Cu cât depolarizarea este mai mare şi cu cât celula rămâne depolarizată peste pragul mecanic, cu atât este mai mare forţa de contracţie. Acetilcolina şi gastrina stimulează contractilitatea gastrică prin creşterea amplitudinii şi duratei fazei de platou. Norepinefrina şi neurotensina, care reduc forţa contracţiilor gastrice, scad extinderea depolarizării şi durata fazei de platou.

La nivelul antrului terminal şi al pilorului, undele de depolarizare sunt generate în timpul fazei de platou a undelor lente.

Joncţiunea gastro-duodenală. Pilorul prezintă o musculatură netedă circulară sub forma a două îngroşări inelare acoperite de un inel de ţesut conjunctiv, care-l separă de duoden. Mucoasa, submucoasa şi straturile musculare ale pilorului şi bulbului duodenal sunt separate, cu excepţia câtorva fibre musculare longitudinale care traversează joncţiunea. Duodenul are o activitate electrică de bază mult mai rapidă decât a stomacului (de 10–12 contracţii/minut). Bulbul duodenal se contractă neregulat, fiind influenţat de ritmurile electrice de bază ale stomacului şi ale duodenului postbulbar. Antrul şi duodenul prezintă o activitate contractilă coordonată: când antrul se contractă, bulbul duodenal se relaxează.

Joncţiunea gastro-duodenală are rolul:

– de a permite reglarea evacuării gastrice cu un ritm care să permită duodenului să proceseze chimul sosit din stomac;

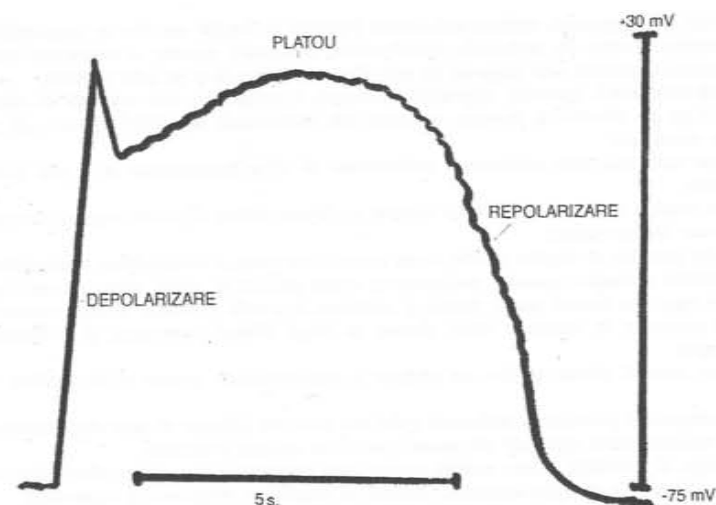


Fig. 9.21. Potenţialul de acţiune din muşchiul neted gastric.

– să prevină regurgitarea conţinutului duodenal în stomac. O evacuare gastrică prea rapidă poate conduce la ulcer duodenal, pe când regurgitarea conţinutului duodenal poate contribui la apariţia ulceraţiilor gastrice.

Inervaţia pilorului se realizează atât prin fibre vagale, cât şi fibre nervoase simpatice. Fibrele simpatice determină constricţia pilorului. Fibrele vagale sunt excitatoare şi inhibitoare; fibrele vagale colinergice excitatoare stimulează constricţia sfincterului, iar cele inhibitoare eliberează VIP, care determină relaxarea sfincterului.

Voma. Reprezintă expulzia conţinutului gastric (şi, uneori, duodenal) din tractul gastro-intestinal pe cale bucală. Ea este adesea precedată de o senzaţie de greaţă, tahicardie, ameţeli, salivaţie, paloare, midriază şi de regurgitaţii alimentare, în care conţinutul gastric este împins în esofag dar nu ajunge în faringe. Voma este reflex comportamental controlat şi coordonat de către centrii bulbari. Diverse zone din organism prezintă receptori care furnizează informaţii centrului bulbar al vomei; de exemplu, distensia stomacului şi duodenului este un stimul puternic care poate declanşa voma.

Când reflexul de vomă este iniţiat, apar unde retroperistaltice care pornesc de la mijlocul intestinului subţire către duoden, sfincterul piloric şi stomacul se relaxează. Iniţierea vomei corespunde unui inspir forţat cu glota închisă, care va avea ca efect o scădere a presiunii intratoracice şi coborârea diafragmului, care va avea drept consecinţă creşterea presiunii intraabdominale. Aceasta, împreună cu contracţia muşchilor abdominali, va determina conducerea conţinutului gastric către esofag. Cardia se relaxează pentru a primi conţinutul gastric, iar pilorul şi antrul se contractă pentru a preveni fluxul ortograd al conţinutului gastric. Prezenţa conţinutului gastric în esofag este însoţită de relaxarea reflexă a sfincterului esofagian superior. Relaxarea este însoţită de mişcări ale osului hioid şi ale laringelui, proiectând conţinutul gastric din gură în faringe. Intrarea conţinutului gastric în trahee este prevenită de apropierea corzilor vocale, închiderea glotei şi oprirea respiraţiei.

Substanţele medicamentoase care produc voma se numesc emetizante şi acţionează fie reflex, prin iritarea mucoasei gastrice, fie prin influenţarea zonei „*trigger*" (morfina, apomorfina).

9.2.2.5. Reglarea motilității gastrice

Motilitatea gastrică este permanent adaptată solicitărilor digestiei, în funcție mai ales de proprietățile fizico-chimice ale chimului gastric. În perioadele interdigestive, activitatea motorie a stomacului este minimă. Reglarea motricității gastrice este asigurată pe cale nervoasă (reflexă) și pe cale umorală.

Reglarea reflexă extrinsecă. Inervația vegetativă extrinsecă a stomacului este realizată de către nervii vagi și simpatici pe căi aferente și eferente, realizând atât coordonarea motilității gastrice, cât și troficitatea structurilor stomacului.

Fibrele vegetative extrinseci sunt reprezentate predominant de către parasimpatic și în mai mică măsură de către simpatic.

Inervația ambelor sisteme realizează prin fibrele aferente și eferente reflexe digestive lungi, cu centrul în formațiunile superioare ale nevraxului.

Excitarea capătului periferic al vagului toracic crește tonusul, frecvența și amplitudinea contracțiilor stomacului, iar bivagotomia supradiafragmatică predispune la atonie gastrică și spasm piloric. Acest fapt demonstrează că nervii vagi sunt motori pentru stomac și inhibitori la nivelul pilorului, efectele contrarii datorându-se probabil existenței în trunchiul vagal eferent, pe lângă fibrele colinergice, și a fibrelor adrenergice și peptidergice.

Sistemul simpatic exercită efecte inverse, de inhibare a peristaltismului gastric și de tonifiere a sfincterului piloric.

Deschiderea intermitentă a pilorului se realizează astfel sub controlul balansat al celor două sisteme, simpaticul menținând orificiul închis atât timp cât parasimpaticul nu impune evacuarea.

Excitantul fiziologic al activității reflexe motorii gastrice este reprezentat de prezența alimentelor în stomac și de distensia mecanică a pereților stomacali, dublată de acidifierea progresivă a alimentelor.

Parasimpaticul este principalul coordonator al contracțiilor gastrice. O dovadă importantă în favoarea acestei afirmații este faptul că vagotomia bilaterală dezorganizează ritmul electric bazal de origine miogenă, cu unde de contracție de amplitudine și viteze diferite, ce se propagă anarhic, asociate cu scăderea frecvenței și amplitudinii contracțiilor și chiar inițierea de unde antiperistaltice. Simpatectomia farmacologică sau chirurgicală nu influențează motricitatea gastrică, iar efectele stimulării adrenergice se reflectă predominant pe irigație și, în măsură mai mică, pe activitatea secreto-motorie gastrică.

Reglarea reflexă intrinsecă. Faptul că fragmentele de stomac sau de intestin plasate într-un lichid de perfuzie oxigenat continuă să se contracte spontan, precum și reinstalarea evacuării gastrice la un scurt interval de timp după denervare arată că tractul gastro-intestinal posedă în însăși structura sa elementele necesare activității ritmice contractile. Automatismul gastric este realizat atât de plexurile nervoase colinergice Meissner și Auerbach, cât și de proprietatea intrinsecă a musculaturii netede de a se contracta chiar și în absența oricărei inervații. Plexurile mucoase și submucoase au funcție senzitivă, iar cele mienterice predominant motorie.

Arcul reflex segmentar este format din receptori prezenți în peretele gastric, care, stimulați de chimul gastric, își trimit impulsurile de-a lungul fibrelor aferente prin una sau mai multe sinapse și apoi prin fibrele eferente ale acestora la musculatura netedă.

Stimularea stomacului, al cărui perete a fost în prealabil anesteziat, determină apariția contracțiilor gastrice, demonstrând existența unei reglări periferice prin reflexe intramurale scurte care se integrează în ansamblul funcțional al reflexelor lungi, de asociație, centrale și intercentrale.

Rețeaua plexurilor nervoase intraparietale se află permanent sub influența modulatoare a inervației vegetative extrinseci, fibrele nervoase vago-simpatice făcând sinapsă cu neuronii arcului reflex local. Rolul inervației extrinseci este de a amplifica sau reduce activitatea motorie, ca de altfel și secretorie, a stomacului.

Reglarea activității pompei pilorice se efectuează atât prin semnale ce pleacă din stomac, cât și prin semnale sosite din duoden.

Cercetările experimentale și clinice au evidențiat prezența mai multor tipuri de receptori în mucoasa gastro-duodenală, specializați în perceperea stimulilor fizici și chimici și a căror excitare determină apariția de impulsuri aferente pe căile parasimpatice și simpatice. În raport cu efectele pe care le au asupra evacuării

gastrice, ei se împart în receptori cu efect accelerator, prezenți în mucoasa fundică și stimulați de distensia gastrică, și cu efect inhibitor, situați la nivel duodeno-jejunal.

Stimularea receptorilor inhibitori inițiază reflexul entero-gastric, cu rol depresor al activității pompei pilorice. Astfel, de fiecare dată când chimul gastric ajunge în duoden, distensia acestuia declanșează inhibarea peristaltismului antral, limitând evacuarea (reflex protector).

Impulsurile nervoase inhibitoare transmise din duoden înapoi spre stomac, în special în timpul evacuării gastrice, par a juca rolul cel mai important în determinarea ratei de activitate a antrului piloric ca și a ratei evacuării (fig. 9.22).

S-au descris mai multe tipuri de receptori inhibitori: mecanoreceptori, chemoreceptori pH-sensibili, chemoreceptori proteo- și lipidosensibili, osmoreceptori. Căile arcului reflex sunt formate de fibrele aferente și eferente vagale subordonate centrului gastrosecretor bulbar, dar unele impulsuri pot fi transmise direct pe calea plexurilor mienterice intraparietale.

Reflexul entero-gastric inhibitor apare ca un mecanism de protecție a intestinului față de supraîncărcare, în cazul unei evacuări prea rapide a conținutului gastric, și dispare după secționarea nervilor vagi, nu însă a simpaticului (splanhnicilor).

El mai poate fi declanșat și de aciditatea excesivă a chimului acid, când pH-ul chimului care pătrunde în duoden scade sub 3,5–4,0, sistând evacuarea în continuare a conținutului acid în duoden, până ce chimul odată ajuns în duoden va fi neutralizat.

Soluțiile hiper- și hipotone pot cauza un reflex entero-gastric, prevenind curgerea prea accelerată a celor două tipuri de lichide în intestin și totodată eventualele schimbări rapide în balanța electrolitică a organismului, prin absorbția conținutului intestinal.

Reflexul entero-gastric mai poate fi inițiat și de substanțe iritante pătrunse în duoden, ca și de unii produși ai metabolismelor proteic și lipidic.

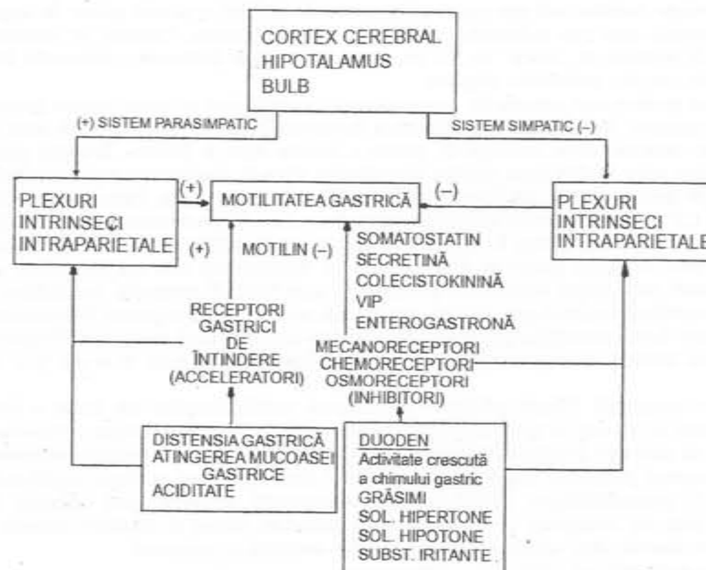


Fig. 9.22. Mecanismul neuro-umoral al evacuării gastrice.

Răspunsul inhibitor asupra peristaltismului gastric, apărut după o alimentaţie bogată în lipide sau în cazul tranzitării duodenului de către un chim gastric cu aciditate crescută, nu este abolit complet după vagotomie. Aceasta dovedeşte implicarea importantă a plexurilor nervoase intramurale în acest mecanism, cuplat, după cum arată datele clinico-experimentale, şi cu rolul său în stimularea eliberării hormonului enterogastronă.

Alte reflexe inhibitoare gastrice sunt: reflexul ileo-gastric (evacuare gastrică încetinită în condiţiile unui ileon umplut), reflexul ano-gastric (evacuare gastrică lentă datorită destinderii mecanice a anusului), precum şi reflexe cu punct de plecare în nociceptorii viscero-somatici.

Mediaţia chimică a transmisiei nervoase în musculatura gastrică. La nivelul terminaţiilor nervoase din peretele muscular gastric, ca de altfel şi în acela al intestinului, acţionează o serie de neurotransmiţători, şi anume: acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina, substanţa P. Aceste substanţe pot acţiona în acelaşi timp şi pe calea circulaţiei generale.

Acetilcolina, mediator primar parasimpatic, îşi exercită efectele excitatoare direct pe celulele musculare netede, acţionând predominant asupra receptorilor muscarinici.

Se discută şi un rol miorelaxant în anumite zone ale tractului gastro-intestinal, dar dovezile nu sunt convingătoare.

Noradrenalina are efecte predominant inhibitoare pe răspunsul electric şi contractil al celulelor muşchiului neted din pătura musculară externă, dar stimulează contracţia muscularis mucosae. Efectul primar inhibitor este exercitat la nivelul plexurilor intrinseci, prin intermediul alfa-receptorilor, sau direct pe fibra musculară netedă, via beta-receptori.

Serotonina, histamina şi substanţa P, prezente în tubul digestiv de la stomac la colon, candidează azi la grupa neurotransmiţătorilor clasici.

Serotonina a fost izolată în celulele enterocromafine din mucoasa intestinală şi în neuronii din plexurile intramurale. Acţionează direct pe diferiţi receptori ai fibrei netede sau prin mijlocirea neuronilor colinergici sau plexurilor intramurale crescând eliberarea de acetilcolină, în ambele cazuri stimulând îndeosebi răspunsul contractil peristaltic, legat de creşterea presiunii intramurale.

Histamina, prezentă la nivelul plexurilor intrinseci, favorizează eliberarea acetilcolinei de către neuronii colinergici, acţiunea directă pe fibra musculară apărând numai la concentraţii mari.

Substanţa P, prezentă în tractul gastro-intestinal şi în unele zone ale sistemului nervos central, a fost admisă ca neurotransmiţător digestiv. Ea determină contracţia muşchiului neted şi stimulează reflexul peristaltic.

Alte substanţe ce sunt eliberate la nivelul terminaţiilor nervoase şi pot interveni în reglarea motilităţii gastro-intestinale sunt: ATP, enkefalinele, vasopresina, oxitocina, peptidul vasoactiv intestinal (VIP) şi somatostatinul.

Influenţe nervoase centrale. Activităţile nervos-centrale ce au o componentă emoţională (durere, teamă, agresivitate) se reflectă asupra activităţii tractului digestiv, influenţând motilitatea şi secreţia gastrică.

Stimularea electrică a unor regiuni ale SNC, mai ales ale sistemului limbic, influenţează motilitatea gastrică. Astfel, la om, excitarea ariei din jurul insulei şi a scizurii Sylvius poate declanşa fie puternice contracţii gastrice, fie inhibarea acestora. De asemenea, stimularea regiunii tuberului la pisici neanesteziate prin electrozi implantaţi determină o creştere a presiunii intragastrice ce poate fi abolită prin vagotomie, în timp ce stimularea hipotalamusului posterior este urmată de o diminuare a presiunii intragastrice şi oprirea peristaltismului.

Reglarea endocrină a motilităţii gastrice. Unii hormoni gastro-intestinali eliberaţi de sistemul endocrin difuz prezintă importante influenţe reglatoare asupra motricităţii gastrice.

Gastrina, eliberată prin mecanisme colinergice de către antrul piloric ca răspuns la destindere şi compoziţia chimică a chimului, produce modificări ale motilităţii independent de efectul secretor. Ea determină creşterea activităţii electrice a fibrelor musculare gastrice, stimularea contracţiilor pe stomacul gol şi scăderea tonusului regiunii fundice cu întârzierea evacuării gastrice.

Colecistokinina, secretina şi somatostatinul diminuează motilitatea antrală, contractă pilorul şi întârzie evacuarea. VIP şi glucagonul determină, de asemenea, temporizarea evacuării gastrice, în schimb motilinul creşte frecvenţa potenţialelor de acţiune gastrice şi stimulează activitatea de evacuare a stomacului.

9.2.2.6. Explorarea motilităţii gastrice

Activitatea motorie a stomacului se poate investiga prin metodele: viscerografică, radiologică şi radiocinematografică.

Metoda viscerografică constă în înscrierea contracţiilor gastrice prin folosirea unei sonde subţiri de tip Einhern, prevăzută cu un balonaş gol, ce este introdus în stomac prin înghiţire. Destinderea balonului prin introducerea de aer sau apă declanşează motilitatea gastrică. Variaţiile de presiune determinate de mişcările stomacului vor fi transmise, printr-un sistem pneumatic închis sau prin traductori de presiune, unei peniţe înscriitoare, înregistrându-se gastrograma.

Metoda radioscopică se practică pe nemâncate, utilizând o substanţă de contrast opacă la razele X şi vizualizând la început stomacul gol şi apoi ingestia fracţionată a substanţei opace.

Metoda radiocinematografică dă posibilitatea studierii conturului stomacului în dinamică, datorită înregistrării succesive şi rapide a mişcărilor peristaltice ale stomacului.

9.2.3. DIGESTIA INTESTINALĂ

Ultima etapă a digestiei este cea intestinală, în cursul căreia se continuă scindarea enzimatică a substanţelor alimentare, începută în cavitatea bucală şi stomac.

În intestinul subţire se desfăşoară în acelaşi timp şi importante fenomene de absorbţie, ce au ca rezultat trecerea în sistemele circulatorii sanguin şi limfatic a alimentelor sub formă de nutrimente simple: aminoacizi, monozaharide şi acizi graşi.

Se admite că segmentul superior al intestinului subţire deţine predominant un rol digestiv şi moderat absorbtiv, în timp ce segmentul inferior are în special funcţie de absorbţie, participând mai puţin la procesul de digestie.

Digestia componentelor chimului gastric are loc în duodenul inferior şi jejuno-ileon, prin acţiunea asupra acestuia a produşilor de secreţie pancreatică, biliară şi intestinală propriu-zisă, secreţii ce se găsesc amestecate la nivelul intestinului.

La nivelul primei porţiuni a intestinului se varsă sucul pancreatic şi bila.

9.2.3.1. Secreţia pancreatică

Pancreasul este o glandă anexă a tractului gastro-intestinal, cu funcţii exocrină şi endocrină.

Structura pancreasului exocrin este asemănătoare celei a glandelor salivare, fiind constituit din acini secretori şi ducte intralobulare ce se varsă în marile canale excretoare – Wirsung şi Santorini (fig. 9.23).

Celulele acinoase se disting prin prezenţa abundentă a granulelor de zimogen, transportate prin exocitoză în ductele pancreatice, şi a unui aparat Golgi cu rol esenţial în formarea acestora. Celulele epiteliale ale canaliculelor excretoare prezintă activităţi enzimatice marcante cu rol în secreţia hidro-bicarbonatată.

Canalul Wirsung străbate transversal pancreasul de la coadă la cap şi se varsă în porţiunea a doua a duodenului, cel mai frecvent printr-un orificiu comun cu canalul coledoc la nivelul ampulei Vater, prevăzută cu sfincterul Oddi (fig. 9.24).

Sucul pancreatic. Produs de secreţie al pancreasului exocrin, sucul pancreatic se eliberează în cantitate de 1 000–1 500 ml în 24 de ore. El se prezintă ca un lichid clar, vâscos, cu o densitate variind între 1 008–1 012 şi cu un pH de 7–9, direct proporţional cu rata eliberării din acini.

În compoziţia sucului pancreatic intră substanţe anorganice şi organice.

Substanţele anorganice sunt reprezentate prin cationi de Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+} şi anioni: HCO_3^-, Cl^-, PO_4^{3-}, SO_3^{2-}. Cantitatea de anion bicarbonic creşte, pe măsura creşterii debitului secretor al pancreasului. Rolul său este unul din cele mai importante, în combinaţie cu Na^+ dând naştere bicarbonatului de sodiu ce asigură alcalinitatea puternică a sucului pancreatic (pH = 8,0–8,5), cu acţiune de neutralizare a sucului gastric la sosirea acestuia în duoden.

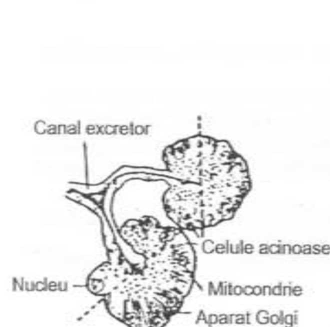


Fig. 9.23. Structura acinilor pancreatici.

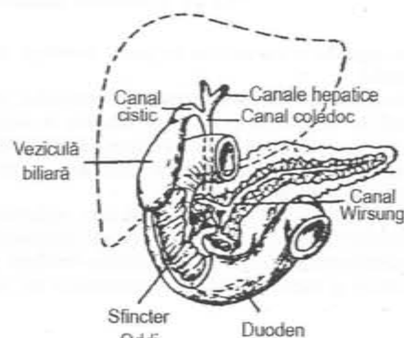


Fig. 9.24. Reprezentarea schematică a topografiei pancreasului, veziculei biliare şi căilor biliare extrahepatice.

Dintre substanţele organice, cele mai importante sunt enzimele. Acţiunea acestora se exercită asupra celor trei principii alimentare: proteine, lipide, glucide.

Enzimele proteolitice. Enzimele proteolitice pancreatice hidrolizează proteinele până la stadiul terminal de oligopeptide. Aceste enzime sunt: tripsina, chimotripsina, carboxipeptidaza şi ribonucleaza.

Tripsina: lichidul pancreatic pur este lipsit de acţiune proteolitică. Celulele glandulare pancreatice elaborează un zimogen precursor – tripsinogenul inactiv. La un pH de 7–8, acesta se transformă spontan în tripsina activă, printr-o reacţie autocatalitică favorizată de Ca^{2+}. În intestin, această cataliză este realizată de o proteinază, enterokinaza, eliberată de mucoasa duodenală. Aceasta, având un conţinut ridicat în polizaharide, nu este descompusă de enzimele intestinale înainte de a-şi îndeplini rolul activator. Sub acţiunea enterokinazei, tripsinogenul se degradează în tripsină, pierzând din molecula sa şase aminoacizi.

Procesul se desfăşoară exploziv, încât sunt suficiente numai urme de activator pentru a declanşa reacţia, care continuă apoi nelimitat, indiferent da cantitatea de suc inactiv adăugată, întrucât tripsina odată formată transformă apoi catalitic propriul său precursor.

Tripsina, obţinută în stare pură de Northrop (1934), este o endopeptidază ce scindează atât moleculele proteice mari, cât şi peptidele simple. Acţionează în mod specific rupând legăturile peptidice la nivelul radicalului carboxilic al celor doi acizi aminaţi bazici: lizina şi arginina.

Această acţiune câştigă în eficacitate dacă proteinele au fost în prealabil supuse acţiunii pepsinei.

Tripsina este activă şi asupra nucleoproteinelor până la scindarea acestora în acizi nucleici, stadiu de la care acţiunea este preluată şi dusă mai departe de enzimele sucului intestinal propriu-zis. Acţionează în mediu alcalin, la un pH cuprins între 7 şi 9, în funcţie de gradul de ionizare a moleculei atacate. Sărurile de clor sunt uşor activatoare, posibil datorită faptului că favorizează dispersia micelelor coloidale şi creşterea capacităţii lor de amestec cu enzima.

Chimotripsina este o endopeptidază care hidrolizează legăturile peptidice de la nivelul grupărilor carboxilice ale tirozinei, fenilalaninei, triptofanului, metioninei sau leucinei, la un pH optim de 8. Spre deosebire de tripsină, care coagulează sângele, chimotripsina prezintă proprietatea de a coagula laptele. Precursorul inactiv elaborat de celulele glandulare pancreatice este chimotripsinogenul, activat de către tripsină prin ruperea succesivă a mai multor legături peptidice.

Chimotripsina prezintă o acţiune de digerare mai rapidă asupra cazeinei decât tripsina, iar un amestec al acestor două enzime continuă procesul de digestie, chiar mai departe decât fiecare enzimă separat, sugerând că sediul lor de acţiune este diferit.

Carboxipeptidaza este o exopeptidază pancreatică care scurtează polipeptidele cu un aminoacid. Precursorul inactiv elaborat de celulele glandulare pancreatice este precarboxipeptidaza, activată la rândul ei de tripsină în prezenţa zincului, drept cofactor.

Colagenaza este elaborată iniţial de către pancreas sub formă inactivă, care, sub acţiunea tripsinei, se transformă în produs activ. Colagenaza scindează legăturile peptidice ale colagenului la nivelul aminoacizilor: prolină, hidroxiprolină şi glicină.

Elastaza este produsă sub formă inactivă de proelastază de către acinii glandulari pancreatici şi apoi activată de către tripsină şi enterokinază în duoden. Această enzimă hidrolizează în special legăturile peptidice ale aminoacizilor: alanină, serină, glicină.

Ribonucleazele sunt esteraze ce acţionează hidrolitic asupra acizilor ribonucleic şi dezoxiribonucleic, desfăcând legăturile ester-fosfat, rezultând oligonucleotide.

Alte enzime proteolitice din sucul pancreatic sunt: protaminaza şi leucin aminopeptidaza, care scindează protamina şi, respectiv, eliberează leucina din lanţul polipeptidic.

Pancreasul este protejat de autodigestie prin faptul că secretă proteazele sub formă de precursori inactivi, care devin activi numai în intestin. Pe de altă parte, ţesutul glandular pancreatic are proprietatea de a distruge enzimele proprii sau a le neutraliza printr-o antienzimă, şi anume antitripsina (inhibitorul tripsinei). Această substanţă este depozitată în citoplasma celulelor glandulare în jurul granulelor de enzime şi previne activarea exagerată a tripsinei, atât în celulele secretoare, cât şi în acinii şi ductele pancreatice. Deoarece tripsina activează şi alte enzime proteolitice, inhibitorul tripsinei poate preveni, de asemenea, şi activarea acestora.

Atunci când pancreasul este lezat grav sau canaliculele pancreatice sunt blocate, se acumulează o cantitate mare de suc pancreatic; inhibitorul tripsinei fiind depăşit şi secreţia pancreatică rapid activată, aceasta poate digera în câteva ore întregul pancreas (pancreatita acută, adesea letală).

Enzimele glicolitice. Amilaza pancreatică este analogă ca acţiune celei salivare. Este elaborată în celulele acinoase la nivelul granulelor zimogene şi secretată sub formă activă. Are un grad mult mai înalt de activitate decât ptialina, putând să digere în 30 de minute cantităţi de amidon de 20 000 de ori mai mari decât greutatea sa. Acţionează la un pH optim de 6,5–7,2, prezenţa ionului de clor fiind necesară la activarea enzimei.

Enzimele lipolitice. Lipaza pancreatică este cea mai activă esterază din tubul digestiv, care separă prin hidroliză acizii graşi de glicerol, la un pH variabil între 7–8, în prezenţa ionilor de Ca^{2+} şi Mg^{2+}, ca activatori. Viteza de hidroliză a lipazei, dependentă de natura acizilor graşi din compoziţia lipidelor atacate, este intensă pentru acizii graşi cu patru atomi de carbon şi diminuată prin alungirea lanţului. Rezultă, astfel, că unii acizi graşi continuă să rămână legaţi sub formă de mono- şi digliceride sau chiar sub formă de trigliceride neatacate.

Sărurile biliare, prin acţiunea de emulsionare a grăsimilor, măresc suprafaţa de contact dintre substrat şi enzimă, favorizând indirect activarea lipazei. Dacă lipaza pancreatică lipseşte, grăsimile trec nedigerate în fecale, apărând steatoreea.

Colesterol enteraza (colesterolaza) acţionează scindând colesterolul alimentar esterificat în colesterol liber şi acid gras (în prezenţa sărurilor biliare), ca şi asupra monogliceridelor conţinute în micelii.

Lecitinaza descompune fosfoaminolipidele în acizi graşi şi glicerofosfat de colină, hidrolizată uneori, la rândul ei, printr-o fosfatază.

Mecanismul secreţiei pancreatice. Sinteza şi secreţia enzimelor pancreatice are loc în două etape, şi anume:

a) enzimele sunt sintetizate prin încorporarea acizilor aminaţi în proteinele enzimatice: procesul are loc la nivelul reticulului endoplasmatic rugos din celulele acinoase, de unde sunt transportate intracelular până la aparatul Golgi, unde vor fi transformate în vacuole prin învelire cu o membrană. Vacuolele se unesc apoi prin unirea membranelor şi formează granulele zimogene;

b) granulele zimogene astfel formate vor migra la polul apical al celulei, unde vor fuziona cu membrana celulară şi vor fi descărcate prin exocitoză în lumenul ductelor acinare. Stimularea puternică şi continuă epuizează conţinutul celular de granule de zimogen şi acestea se refac în cursul repausului. În acelaşi timp, când conţinutul în granule al celulei este eliminat integral în timpul secreţiei prelungite, au loc încă o sinteză rapidă şi o secreţie aparent fără separarea de enzime în granule.

Când celulele pancreatice stimulate secretă enzime, viteza metabolismului fosfolipidelor este foarte crescută. Compusul activ este fosfoinozitidul, ce conţine pe de o parte inozitol şi acid fosforic, în raport de 1/1, şi, pe de altă parte, glicerol şi acizi graşi, în raport de 1/2.

În prezenţa fosfatului radioactiv ($H^{32}PO_4$), stimularea secreţiei produce o creştere de 10 ori a vitezei de încorporare a ^{32}P în fosfatidilinozitid; în acelaşi timp, viteza de încorporare a inozitolului este crescută de cinci ori. Se pare că, dimpotrivă, creşterea derivaţilor metabolismului fosfatidilic – etanolamina, colina şi serina – este mai puţin importantă.

Aceste fenomene sunt asociate cu secreţia şi nu cu sinteza, căci ele apar în timpul expulziei enzimelor şi chiar în condiţiile în care nu are loc o nouă sinteză, sau când pancreasul este stimulat de secretină şi formează compusul apos.

Reacţiile au loc aparent în membrana reticulului endoplasmatic, care separă locul sintezei de proteine de spaţiile intervacuolare, unde proteinele sunt puse în rezervă şi concentrate. Aceste reacţii fac probabil parte din procesele ce au loc la trecerea membranei de către proteinele ce sunt transportate plecând de la ribozomi. Ciclul metabolic al fosfolipidelor (mai ales cel al fosfoinozitidului) este foarte accelerat în pancreas şi în alte ţesuturi în timpul transportului particulelor ce traversează reticulul endoplasmatic. Fosfolipidele pot reprezenta, astfel, un constituent major al membranelor în care particulele sunt învelite (chilomicronii eliberaţi în chim sunt înveliţi de un strat de fosfolipide). Chilomicronii formează o emulsie foarte stabilă, dar emulsia poate fi rapid clarificată dacă învelişul fosfolipidic este mai întâi atacat de lecitinază.

Secreţia hidroelectrolitică a pancreasului este produsă de către celulele epiteliale ce mărginesc canaliculele scurte. Apa se excretă pasiv, intensitatea eliminării fiind dependentă de trecerea activă a unor ioni, astfel încât sucul primar este hiperton faţă de plasmă, dar, pe parcurs, până la ampula Vater, devine izoton.

Există două pompe active, cea de Na^+ şi cea de HCO_3^-. Prima pompă menţine concentraţia Na^+ în sucul pancreatic în jur de 150 mEq/l, chiar în condiţiile unor mari variaţii ale cantităţii de suc excretat. Pompa de bicarbonat realizează transportul activ al anionului HCO_3^- în canalele de excreţie ale glandei, asigurând concentraţii de 3–4 ori mai mari în canaliculi decât în plasmă. Anionul HCO^- provine din CO_2 local, ca produs final metabolic, ca şi din plasmă. În prezenţa anhidrazei carbonice are loc hidratarea CO_2, formându-se H_2CO_3, ce disociază rapid în HCO_3^- şi H^+, ultimul ion fiind reabsorbit în plasmă la schimb cu ionul de Na^+, care este pompat activ în ductul pancreatic, unde va forma cu anionul HCO_3^- bicarbonatul.

9.2.3.2. Reglarea secreţiei pancreatice

Ca şi sucul gastric, secreţia pancreatică este supusă controlului nervos şi umoral. În cursul reglării se disting trei faze: cefalică, gastrică şi intestinală.

Faza cefalică. În cursul fazei cefalice, reglarea se face predominant pe cale nervoasă. În această fază, secreţia este declanşată de excitanţi condiţionaţi şi necondiţionaţi, care declanşează secreţia salivară şi gastrică. La animalele cărora li se administrează un prânz fictiv are loc elaborarea unui suc pancreatic bogat în enzime, dar redus ca volum, secreţie numită ecbolică.

Controlul nervos este realizat de către nervul vag, care conţine fibre destinate pancreasului şi a cărui stimulare determină o secreţie foarte activă din punct de vedere diastazic. Apariţia acestui suc ecbolic se produce prin mecanism colinergic, întrucât ezerina (parasimpatomimetic) întăreşte acest efect, iar atropina (parasimpatolitic) îl suprimă. Simpaticul (nervul splanhnic) este inhibitor (fig. 9.25). Stimulul ce declanşează secreţia este deglutiţia. Vagotomia determină dispariţia secreţiei.

Se apreciază, în ultimul timp, că reglarea nervoasă din cadrul fazei cefalice are şi o componentă umorală, reprezentată de gastrina stimulată pe cale vagală. Gastrina ar stimula, la rândul ei, pancreasul exocrin, fie pe cale directă, fie prin activarea secreţiei acide a stomacului, care, sosită în duoden, ar intensifica secreţia de bicarbonat de către celulele canaliculare.

Faza gastrică. Este declanşată de prezenţa alimentelor în stomac şi este reglată nervos şi umoral.

Distensia peretelui gastric declanşează prin reflex vago-vagal secreţia de suc pancreatic bogat în enzime, continuată şi intensificată apoi puternic de către stimularea eliberării de gastrină. Participarea gastrinei este demonstrată de către stimularea secreţiei pancreatice după distensia antrală în condiţiile vagotomiei.

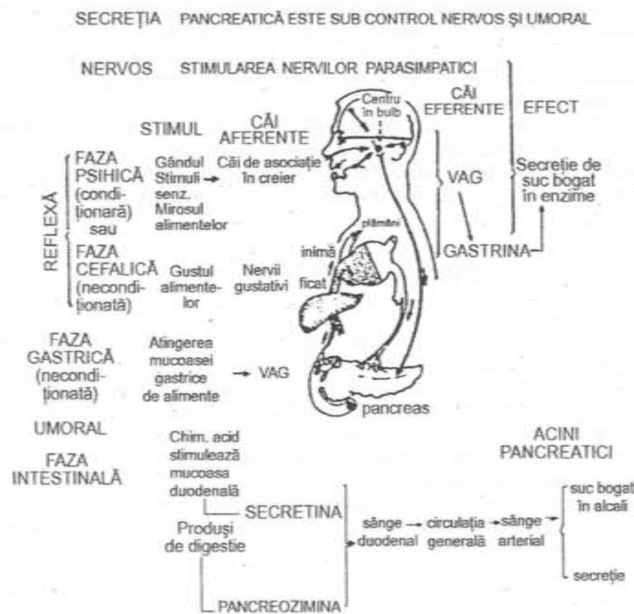


Fig. 9.25. Reglarea secreţiei pancreatice.

Este probabil ca un anumit rol stimulator să fie jucat şi de plexurile nervoase intramurale.

Faza intestinală. Odată ajuns în duoden, chimul gastric acid determină prin mecanism dublu, neuro-umoral, stimularea secreţiei de suc pancreatic.

În această fază se realizează aproximativ 80% din răspunsul secretor pancreatic, adecvat gradului de aciditate şi constituenţilor chimului gastric.

Rolul principal este deţinut de controlul hormonal.

Acidul clorhidric conţinut în chim determină eliberarea din mucoasa duodenală a unei substanţe, numită *secretină,* care, ajunsă în sânge, excită celulele glandulare pancreatice şi stimulează secreţia biliară şi intestinală. Administrată parenteral, este distrusă de sucurile digestive.

Structura secretinei este actualmente cunoscută graţie lucrărilor lui Jordes şi Mutt (1963–1966), care au sintetizat-o. Secretina este un polipeptid liniar, format din 27 de aminoacizi cu următoarea secvenţă:

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Asp-
-Ser-Ala-Arg-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Gly-Leu-Val-NH_2(27).

Foarte diferită de gastrină, secretina prezintă analogie de structură cu glucagonul (14 aminoacizi identici).

Nu s-a putut localiza deocamdată o porţiune activă pe molecula de secretină, a cărei integritate este necesară activităţii fiziologice. Ea determină o secreţie bogată în apă şi săruri anorganice (bicarbonat), dar săracă în enzime (secreţia hidrolatică). Mucoasa duodenală eliberează secretină atunci când pH-ul scade sub 4 şi stimulează prin intermediul acesteia producţia de suc pancreatic bogat în bicarbonat, care tamponează acidul clorhidric din stomac; eliberarea de secretină reprezintă astfel un mecanism de protecţie a mucoasei intestinale faţă de acţiunea peptică a sucului gastric.

În acelaşi timp, pe cale directă, secretina ajunsă pe cale sanguină la nivelul stomacului stimulează secreţia de pepsină şi inhibă formarea de HCl şi motilitatea gastrică.

Efectul inhibitor al secretinei asupra acidităţii gastrice predomină asupra celui eliberator de pepsină şi este probabil că se realizează prin suprimarea secreţiei de gastrină.

Un al doilea hormon izolat din mucoasa duodenală, de către Harper şi Raper (1943), este numit *pancreozimină*. Aceasta s-a dovedit a fi identică cu colecistokinina, pusă în evidenţă cu mult înainte de Ivy (1928), ca factor hormonal cu punct de plecare duodenal, care controlează motricitatea şi evacuarea veziculei biliare.

Pancreozimin-colecistokinina (CCK-PZ) nu este, deci, decât unul şi acelaşi hormon, cu efecte principale asupra volumului secretor (secreţia ecbolică).

Eliberarea de CCK-PZ este stimulată de către aminoacizi, albumoze, peptone şi acizi graşi, în vederea eliberării de fermenţi pancreatici necesari desăvârşirii digestiei proteice intestinale.

Producerea acestui hormon este mai puţin dependentă de pH. Ambii hormoni, secretina şi CCK-PZ, se potenţează reciproc, favorizând în felul acesta atât secreţia hidrolatică, cât şi cea ecbolică.

9.2.3.3. Explorarea secreţiei pancreatice

Explorarea secreţiei exocrine a pancreasului cuprinde:

a) recoltarea sucului pancreatic, măsurarea volumului şi dozarea enzimelor.

Recoltarea se face cu ajutorul sondelor duble (gastrică şi duodenală), prevăzute cu balonaşe prin care se insuflă aer, ce împiedică scurgerea de suc gastric ori refluxul jejunal, sau prin sonde Einhorn.

Se produce evacuarea bilei coledoco-veziculare cu SO_4Mg 33%, introdus prin sondă, şi, după epuizarea secreţiei biliare, se administrează succesiv hormonii pancreozimină şi secretină;

b) dozarea enzimelor pancreatice în sânge şi urină (amilaza, tripsina etc.);

c) explorarea cu ajutorul substanţelor marcate radioactiv;

d) examinarea materiilor fecale (examenul microscopic şi coprograma), care poate pune în evidenţă în cazul insuficienţei pancreatice picături de grăsime, granule de amidon neatacate şi fragmente de fibre musculare nedigerate.

9.2.3.4. Secreţia şi motilitatea biliară

Secreţia biliară este elaborată în celulele ficatului şi vărsată în canalele biliare, de unde se drenează în duoden.

Ficatul reprezintă o importantă glandă anexă a tubului digestiv, cu structură şi funcţii extrem de complexe.

Unitatea structurală de bază a ficatului este lobulul hepatic. El are formă piramidală, cu lungimea de câţiva milimetri şi diametrul de 0,8–2 mm. Ficatul uman conţine între 50 000–100 000 de lobuli. Lobulul hepatic este constituit din celule hepatice (hepatocite), capilare şi canaliculi biliari (fig. 9.26).

Ficatul deţine importante roluri în economia generală a organismului, fiind cea mai complexă glandă din organism.

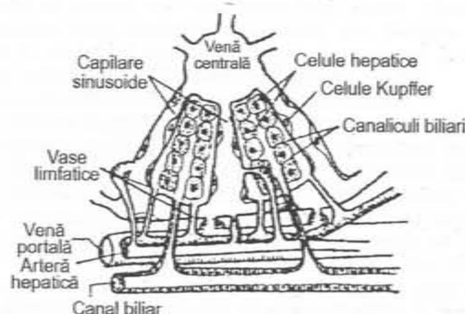


Fig. 9.26. Structura lobulului hepatic.

Prezentate în mod succint, funcţiile hepatice sunt următoarele: formarea bilei; depozitarea de glucide; formarea corpilor cetonici, precum şi alte funcţii implicate în controlul metabolismului glucidic; reducerea şi conjugarea catecolaminelor şi hormonilor gonadali; sinteza de proteine; inactivarea hormonilor polipeptidici; detoxifierea organismului (toxine, substanţe medicamentoase etc.); formarea ureei; implicarea în controlul metabolismului lipidelor; contribuţie la depozitarea sângelui şi la transferul sângelui port în marea circulaţie; contribuţie la termoreglare; funcţie hematopoietică (în perioada embrionară).

Formarea şi compoziţia secreţiei biliare. Bila este un produs de secreţie şi excreţie hepatică, care se acumulează în afara perioadelor de digestie în vezicula biliară, unde se concentrează şi de unde se elimină intermitent prin coledoc în a doua porţiune a duodenului. La om, bila este secretată continuu de către polul biliar al celulei hepatice.

Cantitatea de bilă secretată la om în 24 de ore este de 700–1 200 ml; influenţată de natura alimentelor, ea rămâne sensibil constantă la un regim alimentar determinat.

Elaborarea bilei are loc printr-o serie de procese succesive, ce cuprind captarea sau sinteza de către hepatocit a substanţelor ce intră în compoziţia bilei, transportul prin celula hepatică al acestor substanţe şi excreţia lor prin polul biliar al hepatocitului în canaliculii biliari.

Mecanismele de secreţie a bilei (colereza) sunt complexe şi încă insuficient clarificate. Ele par să se realizeze iniţial prin filtrare, proporţională cu debitul sanguin hepatic (glucoză, apă, săruri, K^+, Cl^-), urmată de secreţie activă cu consum de energie şi sediu predominant hepatocitar (acizi biliari, săruri biliare) şi secreţie-reabsorbţie (apă, Na^+, Cl^-) în ductele şi canalele interlobulare.

Bila este un lichid a cărui culoare şi a cărui compoziţie apar diferite în cazul bilei hepatice şi al celei veziculare. Astfel, bila hepatică este galben-aurie, clară, aproape izotonică, cu un pH de 8–8,6. Bila veziculară este verde-brună, tulbure din cauza resturilor epiteliale şi a sărurilor de calciu şi filantă din cauza mucinei; pH-ul ei este cuprins între 7 şi 7,6. În vezicula biliară are loc o puternică resorbţie a apei, astfel că bila hepatică se concentrează de 8–10 ori. Constituenţii principali ai bilei sunt săruri biliare, pigmenţi biliari, colesterol, lecitină, acizi graşi, mucină şi substanţe anorganice: cloruri de Na, K, Ca, bicarbonaţi şi fosfaţi. Bila nu este un suc digestiv propriu-zis şi nu conţine enzime, cu excepţia fosfatazei alcaline, ce se excretă prin bilă.

Sărurile biliare sunt glicocolatul şi taurocolatul de Na şi K. Sinteza lor se efectuează în ficat, plecând de la acizii: colic, dezoxicolic, litocolic şi chenodezoxicolic, proveniţi atât din colesterolul exogen (alimentar), cât şi din cel endogen (rezultat din celulele hepatice). Acizii amintiţi, îndeosebi acidul colic, se combină cu doi acizi aminaţi, glicocolul sau taurina, formându-se acizii glicocolic sau taurocolic.

Sărurile biliare rezultă din combinarea acizilor biliari cu Na^+ sau K^+.

Sărurile biliare au o acţiune de tip detergent, scăzând tensiunea superficială a particulelor mari de grăsime şi favorizând fracţionarea în particule fine, în vederea emulsionării lor. Sărurile biliare intervin, de asemenea, în activarea lipazelor, în transportul acizilor graşi (rezultaţi prin lipoliză) din lumenul intestinal până în imediata apropiere a peretelui intestinal, cu ajutorul miceliilor (adevărate „platforme" de transport), precum şi în absorbţia acizilor graşi şi monogliceridelor din tractul intestinal, favorizând-o prin schimbarea sarcinii electrice a acestora.

Cea mai mare parte (9/10) din sărurile biliare sunt resorbite prin mucoasa intestinală împreună cu grăsimile, însă după trecerea prin mucoasă se separă de grăsimi şi ajung în sânge. Ajunse în ficat pe cale sanguină, sunt reabsorbite de polul sanguin al celulei hepatice şi secretate la polul biliar, realizând circuitul hepato-entero-hepatic al sărurilor biliare (fig. 9.27).

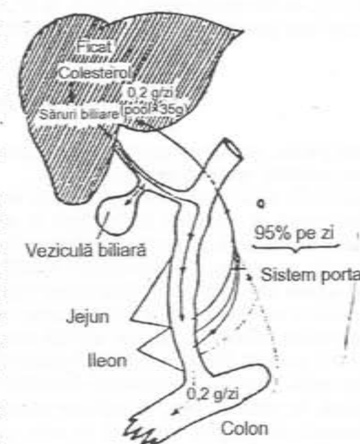


Fig. 9.27. Circuitul hepato-entero-hepatic al sărurilor biliare.

Controlul secreției de săruri biliare se face mai ales de către concentrația portală a acestora prin *feed-back* negativ asupra sintezei hepatice. Pe lângă colecistokinină și secretină, duodenul influențează secreția biliară și prin motilin (colecistokinetic) și gastrină. Simpaticul relaxează vezicula biliară, iar vagul o contractă și relaxează sfincterul Oddi; de asemenea, stimulează și secreția biliară.

Pigmenții biliari sunt reprezentați de bilirubină și biliverdină. Bilirubina provine din distrugerea globulelor roșii prin procesul de hemoliză, care are loc în țesutul reticulo-endotelial. Ficatul nu este singurul țesut unde se petrece această transformare, concepția biligeniei exclusiv hepatice fiind abandonată. Excreția se face însă numai de către celula hepatică. Conversia hemoglobinei în bilirubină are loc în trei etape:

- desfacerea inelului tetrapirolic al hemoglobinei, cu formare de coleglobină de culoare verde la nivelul sistemului reticulo-endotelial (SRE);
- pierderea fierului de către coleglobină, cu formarea biliverdin-globinei;
- prin detașarea globinei din complexul biliverdin-globină se pune în libertate biliverdina , albastră-verzuie, care este redusă în bilirubină de culoare galben-roșie.

Bilirubina astfel formată este transportată de sânge spre ficat sub formă legată de albumine (fig. 9.28). Celula hepatică o detașează de proteine și o conjugă cu acidul glucuronic, dând naștere la bilirubină hepatică. Procesul are loc în prezența glucuronil transferazei.

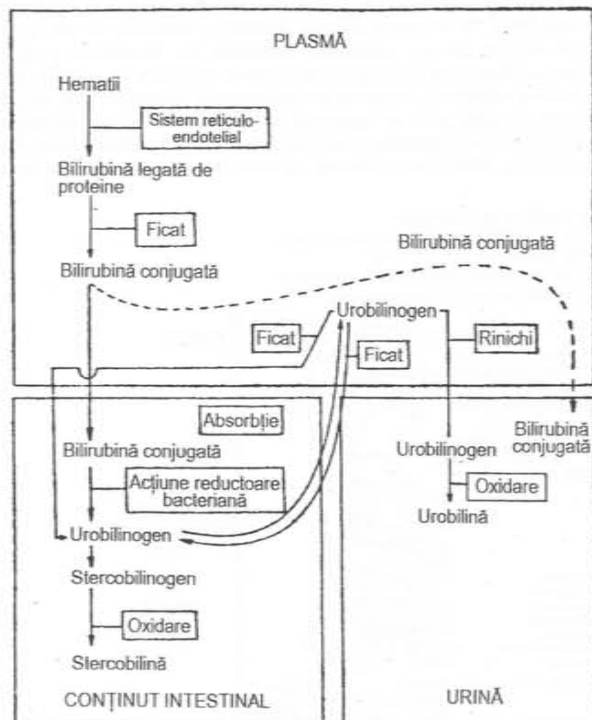


Fig. 9.28. Formarea și eliminarea pigmenților biliari.

Bilirubina eliminată în căile biliare se află în proporție de 76–80% sub formă glucuronoconjugată. Vărsată în intestin, bilirubina este supusă acțiunii enzimelor reductoare bacteriene. Ea este astfel hidrogenată în etape succesive și dă naștere mezobilirubinei (bilirubină + 4 H) și apoi urobilinogenului (mezobilirubină + 4 H), care poate trece în stercobilinogen (urobilinogen + 4 H). Acesta, la rândul lui oxidat, se transformă în stercobilină, ce se elimină prin materiile fecale dând în parte colorația acestora.

Urobilinogenul format în intestin se resoarbe parțial prin mucoasa intestinală și, ajuns la ficat, participă la formarea bilirubinei. O altă parte de urobilinogen este distrusă la nivelul ficatului.

O mică cantitate din derivații de reducere ai bilirubinei resorbiți în sânge prin peretele intestinal scapă ciclului entero-hepatic și sunt excretați de rinichi (de exemplu, urobilinogenul) în proporție de 0,6 mg/24 de ore, sub formă de urobilină (urobilinogen oxidat). Această cantitate crește atunci când scade capacitatea ficatului de a distruge urobilinogenul, de aceea exagerarea urobilinuriei este semn de insuficiență hepatică.

Dacă scurgerea bilei în intestin este împiedicată datorită unui obstacol (cel mai adesea, prezența de calculi în căile biliare sau compresiuni tumorale de vecinătate), bila secretată este redirijată spre polul sanguin al hepatocitului în circulația sistemică și apare icterul (colorația galbenă a pielii și mucoaselor datorită pigmenților biliari), însoțit de decolorarea materiilor fecale.

Atunci când are loc o distrugere masivă a hematiilor, ficatul nu va putea excreta întreaga cantitate de bilirubină, ceea ce va duce, de asemenea, la creșterea concentrației ei în sânge. Din cantitatea mare de bilirubină excretată de ficat prin căile biliare, se formează cantități excesive de stercobilinogen, ducând la hiperpigmentarea materiilor fecale.

Este de reținut că pigmenții biliari sunt fără acțiune fiziologică. Organismul se debarasează de aceștia, ca de orice produs de deșeu, excepție făcând doar fierul, care este recuperat de organism pentru a fi utilizat la sinteza hemoglobinei, proces ce se desfășoară continuu de la naștere și până la moarte.

Bilirubinemia fiziologică este în jur de 5 mg la litru de plasmă.

Colesterolul din bilă se află în cea mai mare parte sub formă liberă, neesterificată. El provine atât din colesterolul alimentar (exogen), cât și prin sinteza hepatică (endogen).

Din cantitatea totală de colesterol eliminată prin secreția biliară, aproximativ 60% reprezintă colesterol ca atare, restul de 40% aflându-se în compoziția sărurilor biliare.

Odată ajuns în intestin, colesterolul este parțial recuperat în cadrul unui circuit entero-hepatic, în timp ce altă cantitate se elimină prin materiile fecale metabolizat în coprostanol.

Dacă raportul dintre colesterol și sărurile biliare crește față de valorile normale $\left(\frac{\text{colesterol}}{\text{săruri biliare}} = 0{,}03\text{–}0{,}05\right)$, atunci colesterolul poate precipita și favoriza formarea calculilor biliari.

În bilă se mai găsesc fosfolipide (în special lecitină), acizi grași, mucină, substanțe minerale.

Bila se secretă continuu la om, deversarea în duoden făcându-se intermitent.

Excitarea capetelor periferic și central ale vagului, substanțele parasimpatomimetice (exemplu, pilocarpina, prostigmina) măresc secreția biliară. Dintre alimente, carnea și grăsimile au, de asemenea, o acțiune de mărire a secreției biliare (acțiune coleretică). Însăși sărurile biliare pot stimula puternic creșterea secreției de bilă (cu 300%).

Secreția biliară este astfel autoîntreținută de sărurile biliare, ceea ce explică continuitatea și oscilațiile spontane legate mai mult sau mai puțin de acizii biliari resorbiți din intestin. Stimularea simpaticului produce, din contră, inhibarea secreției de bilă.

Evacuarea bilei. Așa după cum s-a menționat anterior, secreția bilei are loc în mod permanent, iar evacuarea ei în intestin se face numai în fazele de digestie. În perioadele de repaus digestiv, când presiunea în canalele extrahepatice ajunge la 50–70 mmH_2O, bila trece prin canalul cistic în vezicula biliară, astfel că transportul bilei de la ficat în colecist se face pe bază exclusiv de forțe fizice presionale. Având în vedere că în repaus digestiv sfincterul Oddi este închis, bila nu poate ajunge în această perioadă în duoden. Pe de altă parte, volumul veziculei biliare fiind limitat la aproximativ 50 ml, iar secreția biliară având o rată de eliminare hepatică de 0,5 ml/min, bila este intens concentrată prin absorbția apei din acest rezervor, de 12–18 ori. Acumularea este posibilă și datorită proprietății de plasticitate a mușchiului neted al veziculei biliare, prin care viscerele cavitare își pot modifica volumul prin relaxarea între anumite limite, fără modificări semnificative ale presiunii intracavitare.

În perioadele digestive, contracția veziculei biliare creează în veziculă o presiune de 250–300 mmH_2O, sfincterul Oddi putând rezista până la o presiune de 300 mmH_2O. Contracția veziculei se însoțește de relaxarea acestui sfincter, procesul fiind sincronizat printr-un mecanism neurogen (plexurile intrinseci și inervația extrinsecă) sau miogen, colecistul și sfincterul Oddi reprezentând o unitate funcțională.

Eliminarea bilei în intestin este influențată și de contracția pereților duodenali.

Alimentele care stimulează puternic golirea veziculei biliare sunt gălbenușul de ou, smântâna, untdelemnul; substanțele care determină evacuarea veziculei biliare prin contracția colecistului și relaxarea sfincterului Oddi se numesc colagoge.

Rolurile bilei. Bila îndeplinește următoarele roluri: intervine indirect în digestia și absorbția grăsimilor prin emulsionarea lor, activarea lipazelor pancreatice, mărindu-le de 3–4 ori puterea lipolitică, și favorizarea absorbției acizilor grași și a monogliceridelor solubilizate. Favorizând absorbția grăsimilor, bila asigură și absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), a colesterolului și a unor metale ca fierul. Bila are și o acțiune antiputridă asupra florei și putrefacției din colon. De asemenea, ea împiedică coagularea mucusului intestinal, inhibând o mucinază și favorizând peristaltismul. Prezintă un rol și în neutralizarea în intestin a sucului gastric acid.

9.2.3.5. Reglarea secreției și motilității biliare

Reglarea secreției biliare. *Reglarea nervoasă.* În cazul secreției biliare, rolul sistemului nervos vegetativ este redus. Nu există dovezi ale existenței unor nervi secretori de bilă. Dacă inervația aferentă a ficatului crește ușor fluxul biliar și dacă excitarea pneumogastricului amplifică puțin secreția, iar excitarea splanhnicului o inhibă, acestea au loc ca o consecință a modificărilor de debit sanguin în organ. Există însă și opinia potrivit căreia bila este secretată în mod continuu sub influența stimulilor vagali, fie direct prin

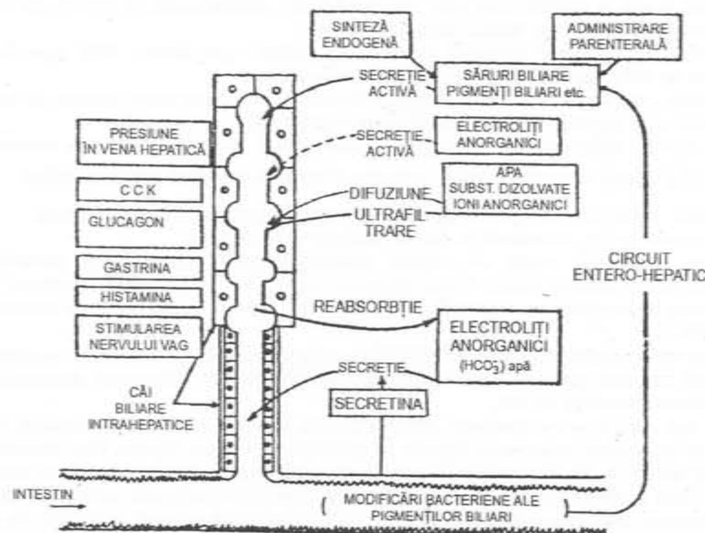


Fig. 9.29. Factorii care influențează fluxul biliar și compoziția bilei. Factorii din partea dreaptă a schemei acționează la nivelul canaliculelor și ductelor biliare, printre acestea sărurile biliare având un puternic efect coleretic; dintre factorii din stânga, glucagonul, CCK și gastrina posedă, de asemenea, efecte coleretice, în timp ce influențele nervoase vagale nu sunt încă suficient de precizate.

influența asupra celulei hepatice, fie prin intermediul gastrinei cu efecte stimulatoare asupra secreției biliare, ceea ce ar atesta un mecanism central vago-vagal de reglare. În același timp, stimularea simpaticului și adrenalina ar reduce producția biliară, o acțiune inhibitoare exercitând și distensia colonului.

Reglarea umorală. Dacă în timpul repausului digestiv volumul secreției biliare variază între 5–10 ml/kg corp/24 de ore, în cursul digestiei el atinge 20–27 ml/kg corp/24 de ore. Un rol însemnat excito-secretor îl are însăși bila, prin sărurile biliare reabsorbite din intestin și care acționează printr-un mecanism de *feed-back* pozitiv.

Probabil, o parte importantă a intensificării postprandiale a secreției biliare se datorează creșterii absorbției acestor constituenți biliari.

În timpul digestiei, secreția biliară poate crește și prin mecanisme endocrine. Astfel, secretina, stimulată de prezența chimului acid în duoden, crește fluxul biliar (efect coleretic), în special în ceea ce privește conținutul de bicarbonat, clorură de Na și K. Gastrina, colecistokinina, glucagonul și histamina exercită efecte coleretice, dar într-un grad mai redus decât secretina (fig. 9.29).

Reglarea evacuării bilei. Este efectuată pe cale nervoasă și umorală.

Controlul nervos, vago-simpatic, este de importanță secundară. Datele clasice admit că vagul are efecte stimulatoare asupra contracției veziculei biliare, relaxând în același timp sfincterul Oddi, în schimb, simpaticul are acțiuni inverse (fig. 9.30.)

Obținerea însă de efecte inconstante și variabile la stimularea vagului, ca și faptul că spasmul sfincterului Oddi este suprimat de atropină și vagotomie sugerează că, în realitate, vagul și simpaticul conțin atât fibre motorii, cât și fibre inhibitoare, cu receptori diferiți. Răspunsul vezicular de un tip sau altul depinde de preponderența fibrelor excitatoare sau inhibitoare stimulate. La închiderea și deschiderea sfincterului Oddi participă și un mecanism de origine miogenă, determinat de contracția pereților duodenali. Astfel, prezența alimentelor în duoden stimulează creșterea peristaltismului acestuia, unda peristaltică în deplasare atingând și sfincterul Oddi; oricum, unda de contracție este precedată de relaxare subiacentă și determină implicit în drumul ei relaxarea momentană a acestui sfincter, încât, dacă există o presiune suficientă a bilei în coledoc, o cantitate mică poate pătrunde în acest mod în duoden. La coordonarea

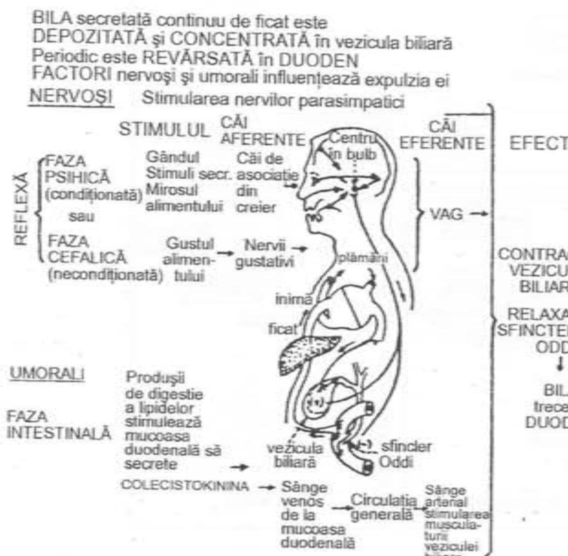


Fig. 9.30. Reglarea evacuării veziculei biliare.

nervoasă a evacuării se mai adaugă şi participarea importantă a plexurilor nervoase intrinseci din peretele colecistului, ca şi reglarea de natură endocrină. Cu toate că există încă lacune importante în ceea ce priveşte mecanismele exacte ale reglării motricităţii căilor biliare, ceea ce se detaşează cu siguranţă este acţiunea lor coordonată. De importanţă deosebită în controlul evacuării bilei este reglarea endocrină, dovadă fiind faptul că denervarea colecistului nu împiedică deversarea bilei în duoden.

Hormonul cu acţiune electivă este colecistokinina, eliberat de mucoasa duodenală. Acest hormon, identic de altfel cu pancreozimina (CCK-PZ), are şi acţiune stimulatoare asupra secreţiei pancreatice, dar doza de CCK necesară pentru a produce contracţia veziculei biliare este 7–8 ori mai mare decât cea necesară excitării secreţiei pancreatice (tabelul 9.V). Se admite, de asemenea, posibilitatea ca CCK să determine, sincron cu contracţia veziculei biliare, relaxarea sfincterului Oddi.

TABELUL 9.V

Principalii factori ai sintezei şi evacuării bilei

Faza de digestie	*Stimuli*	*Factori intermediari*	*Răspuns*
Cefalică	Gustul şi mirosul alimentelor; prezenţa alimentelor în cavitatea bucală şi faringe	Impulsuri vagale	Creşterea evacuării bilei
Gastrică	Distensia gastrică	Impulsuri vagale Gastrina	Creşterea evacuării bilei
Intestinală	Produşi de digestie a lipidelor în duoden Scăderea pH în duoden Absorbţia acizilor biliari în ileonul distal	Colecistokinina Secretina Concentraţia crescută a acizilor biliari în sângele portal	Creşterea evacuării bilei; creşterea secreţiei acizilor biliari Creşterea secreţiei electroliţilor şi apei Stimularea secreţiei acizilor biliari; inhibarea sintezei hepatocitare de acizi biliari
Interdigestiv	Eliberarea scăzută a bilei în duoden	Concentraţia scăzută a acizilor biliari în sângele portal	Stimularea sintezei de acizi biliari; inhibarea secreţiei de acizi biliari

Colecistokinina, stimulată la rândul ei de produşii de digestie lipidică din duoden, acţionează direct asupra receptorilor specifici ai fibrelor musculare netede ale veziculei biliare. Acţiuni contractile mai prezintă gastrina şi secretina, ultima potenţând acţiunile CCK şi crescând nu numai volumul de bilă secretată, ci şi concentraţia de pigmenţi şi săruri ale acestora (aşa-numită bilă apoasă sau de secretină).

9.2.3.6. Explorarea secreţiei şi motilităţii biliare

Secreţia biliară se recoltează prin tubaj duodenal cu ajutorul sondei Einhorn ce se introduce până la aproximativ 65–70 cm. Stimularea mecanică a duodenului declanşează deschiderea sfincterului Oddi şi scurgerea bilei. Tubajul duodenal oferă indicaţii privind permeabilitatea căilor biliare. Se poate utiliza tubajul simplu sau minutat. Ultimul dă indicaţii mai exacte privind urmărirea timpului de scurgere a bilei şi a modificărilor ce intervin în scurgerea ei de la introducerea sondei în duoden şi până la scoaterea ei (timpul coledocian, timpul Oddi închis, timpul de scurgere a bilei A hepato-coledociene: timpul vezicular – al bilei B veziculare, timpul hepatic – al bilei C hepatice). Se măsoară volumele fracţionate de bilă şi se face examenul macroscopic, microscopic şi chimic al bilei.

Motricitatea veziculei biliare se poate inspecta radiologic după administrarea unei substanţe de contrast. Aceasta, eliminată prin bilă în vezicula biliară, suferă acelaşi proces de concentrare ca şi ceilalţi

constituenţi ai bilei şi colecistul devine opac la razele X, ceea ce oferă date privind mărimea, forma şi poziţia acesteia.

În continuare, stimularea motilităţii se poate face prin ingerarea de gălbenuş de ou. Aprecierea comparativă a dimensiunii veziculei de repaus şi contractate se face pe filme radiologice seriate, în cadrul metodei ce poartă în ansamblu numele de colecistografie. Metoda radiomanometrică este o metodă sângerândă, în care, cu ajutorul unui manometru, se măsoară rezistenţa opusă de sfincterul Oddi la evacuarea substanţei de contrast, introdusă în prealabil. Metoda dă indicaţii privind permeabilitatea căilor biliare extrahepatice, starea de tonus al sfincterelor şi capacitatea de contracţie a veziculei biliare.

Echotomografia veziculei şi căilor biliare poate evidenţia vezicule cu calculi ce produc ecouri dense.

9.2.3.7. Secreţia intestinului subţire

Din punctul de vedere anatomic şi funcţional, intestinul prezintă două segmente, intestinul subţire şi intestinul gros.

Secreţiile, motilitatea, fenomenele de digestie şi absorbţie care au loc în aceste arii se particularizează pentru fiecare din segmentele amintite.

Intestinul subţire se întinde de la sfincterul piloric până la valva ileo-cecală şi cuprinde duodenul, jejunul şi ileonul. Lungimea intestinului subţire este de aproximativ 6–8 m în condiţii de relaxare, cu un diametru ce variază descrescător în ordinea segmentelor amintite, de la 4 cm la 1,5 cm.

Din punct de vedere al structurii, intestinul subţire prezintă o serie de diferenţieri anatomo-funcţionale proprii în cadrul anatomiei funcţionale a tubului digestiv. Astfel, între stratul muscular intern circular şi cel extern longitudinal, există punţi musculare ce realizează adevărate legături funcţionale, asociate în acelaşi timp cu prezenţa unor puncte de fuziune membranară intercelulară, ceea ce conferă straturilor musculare caracter de sinciţiu.

Mucoasa intestinului subţire are o suprafaţă activă importantă, aproximativ 250–300 m^2, asigurată îndeosebi de valvele conivente. Acestea sunt reprezentate de pliuri mucoase semicirculare, cu o densitate crescută în duodenul terminal şi porţiunea incipientă a jejuno-ileonului.

Pe suprafaţa valvulelor conivente şi între ele, se găsesc vilozităţile intestinale, prelungiri digitiforme ale mucoasei cu lungimea de 0,5–1 mm (fig. 9.31).

Prezenţa vilozităţilor creşte de 25–30 de ori suprafaţa intestinală (până la 20 000 m^2), fapt deosebit de important în asigurarea proceselor de digestie şi absorbţie intestinală. În axul central al vilozităţii se află reţelele: arterială, venoasă, limfatică şi nervoasă.

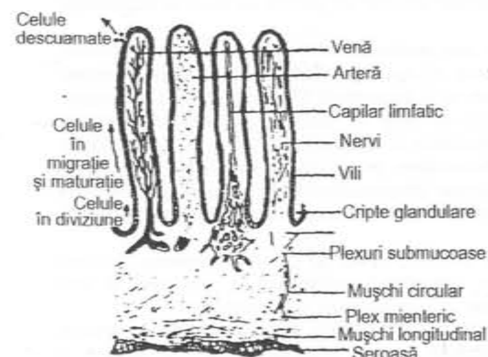


Fig. 9.31. Reprezentarea schematică a structurii peretelui intestinal.

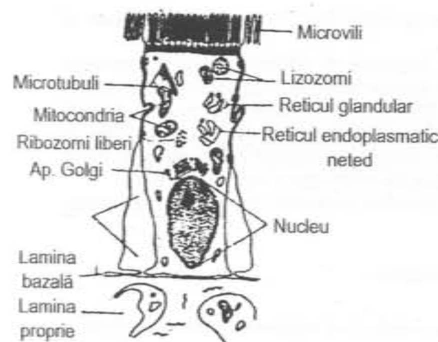


Fig. 9.32. Celula mucoasă a intestinului subţire.

Celulele epiteliului intestinal sunt reprezentate de enterocite, celule caliciforme, celule Paneth şi celule endocrine.

Enterocitele sunt celule cilindrice care prezintă în zona apicală o margine „în perie" prevăzută cu microvili (fig. 9.32).

Fiecare microvil conţine o mare cantitate de enzime care, pe de o parte, continuă fenomenele de digestie începute de secreţiile: salivară, gastrică şi pancreatică, iar, pe de altă parte, formează complexe funcţionale cu transportorii membranei intestinale implicaţi în funcţia de absorbţie. Se remarcă, totodată, în enterocit bogăţia de mitocondrii şi lizozomi, organite cu rol, de asemenea, esenţial în degradarea oxidativă a principiilor alimentare şi metabolism.

Între microvilozităţi se găsesc filamente lungi glicoproteice (glicocalix), cu funcţii în digestie şi în protecţia mucoasei.

Celulele caliciforme secretă mucusul intestinal.

Celulele Paneth constituie zonele de regenerare a epiteliului intestinal (durata de viaţă a celulelor mucoasei este de 2–5 zile), având şi rol secretor (lizozim).

Celulele endocrine intestinale fac parte din sistemul paracrin (APUD), a cărui existenţă a fost demonstrată în 1963 de Pearse. Aceste celule sunt structurate specific în mai multe tipuri celulare, care secretă diferenţiat serotonină (celule enterocromafine), gastrină (celule „G"), secretină (celule „S"), enteroglucagon (celule „EG") etc.

Intestinul subţire conţine două tipuri de glande: glandele Lieberkühn şi glandele Brünner.

Glandele Lieberkühn se găsesc între vilozităţi şi sunt dispuse pe toată lungimea intestinelor subţire şi gros. Glandele conţin toate tipurile de celule epiteliale intestinale descrise anterior, au formă tubulară şi ajung până în corionul mucoasei. Glandele Brünner se găsesc numai la nivelul pilorului şi duodenului, până la ampula Vater. Sunt glande de tip tubulo-acinos, foarte ramificate, cu canale excretoare lungi.

Secreţia sucului intestinal propriu-zis sau enteric: sucul intestinal se secretă în cantitate de 2–3 litri în 24 de ore şi este fluid, incolor. În ultima porţiune a intestinului, datorită prezenţei leucocitelor, celulelor descuamate şi bacteriilor, acesta este tulbure; pH-ul său variază de la 7 la 8,3, fiind mai acid la nivelul primei porţiuni a intestinului.

Sucul intestinal conţine substanţe anorganice şi organice.

Substanţele anorganice sunt reprezentate de concentraţii crescute de clorură de sodiu şi bicarbonaţi, ce-i conferă sucului intestinal puterea sa alcalină.

Dintre substanţele organice, cele mai importante sunt enzimele. Principala enzimă a intestinului subţire, *erepsina*, a fost extrasă din mucoasa intestinală (Cohnheim, 1901). Aceasta este o enzimă proteolitică ce acţionează asupra polipeptidelor, dedublându-se în aminoacizi. Nu are efect asupra protidelor cu moleculă mai complexă. Erepsina este formată dintr-un grup de enzime endocelulare, denumite peptidaze, cu acţiune diferită asupra polipeptidelor, tripeptidelor şi dipeptidelor. Astfel, carboxipeptidaza separă din polipeptide aminoacizii purtători ai grupării carboxil libere, iar aminopeptidaza dislocă aminoacizii prevăzuţi cu grupări aminice. La rândul lor, tri- şi dipeptidazele hidrolizează ultimele legături peptidice până la stadiul de aminoacizi liberi. O altă enzimă proteolitică este enterokinaza, care activează tripsinogenul, acţionând în acelaşi timp şi asupra polipeptidelor.

Nucleazele intestinale acţionează asupra acizilor nucleici izolaţi de pe nucleoproteine de către tripsină, transformându-i în nucleotide. Nucleotidazele degradează nucleotidul în nucleozid şi acid fosforic, iar nucleotidazele desfac nucleozidul în pentoze şi baze purinice sau pirimidinice.

Mucoasa intestinală conţine şi *diastaze*, care hidrolizează diholozidele, transformându-le în hexoze. Astfel, invertaza transformă zaharoza în glucoză şi fructoză, lactaza scindează lactoza în glucoză şi galactoză, iar maltaza dedublează maltoza în două molecule de glucoză.

Lipaza intestinală acţionează asupra grăsimilor neutre, fracţiunea pe care o dedublează reprezentând numai 2–5% din totalul grăsimilor digerate.

Sucul recoltat din fistula intestinală are o activitate enzimatică redusă. În schimb, extractele de mucoasă intestinală şi sucul intestinal obţinut în timpul digestiei sunt bogate în enzime, ceea ce denotă că enzimele ajung în tubul digestiv odată cu celulele epiteliale descuamate.

De fapt, ciclul vital, de reînnoire a unei celule epiteliale, este, aşa cum s-a arătat anterior, destul de rapid (aproximativ 4–5 zile), astfel încât într-o lună întreaga mucoasă a intestinului subţire poate fi remaniată.

Digestia intestinală, proces complex, realizat prin acţiunea succesivă şi combinată a secreţiilor pancreatice şi enterocitare, are loc în trei etape: luminală, membranară şi intracelulară.

Etapa luminală se desfăşoară în lumenul intestinal sub acţiunea enzimelor enterocitare puse în libertate odată cu distrugerea celulelor intestinale descuamate. Acest tip de digestie este de mică importanţă din punct de vedere al participării sucului intestinal propriu-zis, acţiunea majoră de digestie intraluminală fiind asigurată de secreţiile bilio-pancreatice.

Substanţele alimentare, digerate parţial în lumen sub acţiunea enzimelor pancreatice, vor fi hidrolizate în continuare până la stadiul de monomeri, prin digestia membranară la nivelul marginii „în perie" a enterocitelor, de către enzimele de la suprafaţa membranei apicale a acestora.

Digestia de membrană (digestia de contact), apărând pe faţa externă a membranei celulare, se aseamănă şi cu digestia intracelulară. La nivelul epiteliului intestinal are loc scindarea oligozaharidelor datorită enzimelor hidrolitice sintetizate în ribozomi (scindează zaharoza, sucroza şi maltoza). Există şi fenomene de degradare peptică, deoarece pe suprafaţa liberă a mucoasei se găsesc cantităţi mari de aminopeptidază. Trigliceridele pot fi scindate în di- şi monogliceride, deoarece mari cantităţi de esterază şi lipază se află, de asemenea, în partea liberă a mucoasei intestinale.

Hidroliza unor esteri ai acidului fosforic (ATP, hexozofosfaţi, glicerofosfaţi, fosfonucleotide) este posibilă datorită marilor cantităţi de fosfataze alcaline prezente aici.

Ultima etapă, *etapa intracelulară*, acţionează asupra unor oligomeri absorbiţi ca atare şi are loc în enterocit sub influenţa enzimelor citoplasmatice şi lizozomale.

În realitate, aceste ultime două etape, membranară şi intracelulară, sunt strâns cuplate cu funcţia de absorbţie intestinală. Analiza separată a celor două fenomene este mai mult de importanţă teoretică, procesele fiind intens corelate şi având loc practic aproape simultan.

Enzimele marginii „în perie" şi cele localizate la nivelul filamentelor glicocalixului sunt distruse şi resintetizate de câteva ori de către enterocit, în decursul duratei sale de viaţă.

Pe de altă parte, glandele intestinale generează continuu celule care le înlocuiesc pe cele din extremitatea liberă a vilozităţilor ce se desprind şi cad în lumen.

Glandele Lieberkühn secretă un lichid cu pH cuprins între 6–7, cu rol neprecizat, fiind probabil solvent pentru produşii de digestie şi facilitând în acest mod absorbţia.

Se pare, totuşi, că celulele criptelor Lieberkühn secretă şi direct în lumenul intestinal o enzimă, anume enterokinaza, ce activează, aşa după cum s-a arătat anterior, transformarea tripsinogenului în tripsină.

Glandele Brünner elaborează o secreţie mucoasă, cu un conţinut ridicat de bicarbonat cu rol de protecţie a mucoasei intestinale faţă de acţiunea peptică a sucului gastric.

9.2.3.8. Reglarea secreţiei intestinului subţire

Reglarea nervoasă a secreţiei intestinale se realizează prin intervenţia în primul rând a reflexelor mienterice locale, declanşate îndeosebi de distensia pereţilor intestinului, dar şi prin excitarea tactilă sau iritarea mucoasei intestinale. Răspunsul secretor intestinal este, astfel, direct proporţional cu cantitatea chimului intestinal.

Controlul vegetativ extrinsec este asigurat de vag şi simpatic. Secţionarea nervilor extrinseci ai intestinului nu reduce secreţia produsă prin excitarea mecanică, aceasta continuând sub formă de secreţie abundentă paralitică. În cursul digestiei, secreţia intestinală creşte atât după stimularea vagului, cât şi după extirparea simpaticului, fapt ce dovedeşte influenţa excito-secretoare a parasimpaticului şi inhibitoare a

simpaticului. Creşterea secreţiei intestinale după extirparea simpaticului poate fi explicată şi prin aceea că secţionarea acestuia duce la pierderea tonusului vasomotor, la vasodilataţie şi permeabilitate crescută capilară în zona denervată. Faptul că în intestinul subţire, cât şi în cel gros pilocarpina şi ezerina intensifică secreţia, iar atropina o deprimă, vine în favoarea inervaţiei secretoare colinergice. În fazele interdigestive, puterea inhibitoare a splanhnicilor domină pe aceea excitatoare a pneumogastricilor (fig. 9.33).

Secreţia intestinală este stimulată şi pe cale umorală. Astfel, la animalele la care s-a realizat denervarea completă a unui segment jejunal în condiţiile transplantării în altă regiune a corpului, se constată o secreţie însemnată a mucoasei fragmentului respectiv în timpul digestiei. Aceasta dovedeşte existenţa unei reglări umorale a digestiei care, de altfel, s-a demonstrat ulterior a fi asigurată de o serie de hormoni. Astfel, Nasset a izolat din mucoasa duodenală un hormon numit enterocrinină, ce se eliberează în cursul digestiei şi care, pe cale circulatorie generală, ajunge la enterocite şi glandele intestinale, stimulându-le secreţia. Creşterea sucului intestinal priveşte atât volumul, cât şi titrul său enzimatic.

S-a emis, de asemenea, ipoteza existenţei unui hormon capabil să excite secreţia glandelor Brünner, numit duocrinina, la care se mai adaugă, cu acelaşi sens de acţiune, gastrina, CCK-PZ şi secretina.

Secretina acţionează în sens excitator asupra secreţiei intestinale şi inhibitor asupra absorbţiei de apă şi sodiu.

Un alt hormon cu acţiune stimulatoare asupra secreţiei intestinale este VIP (polipeptidul vasoactiv intestinal).

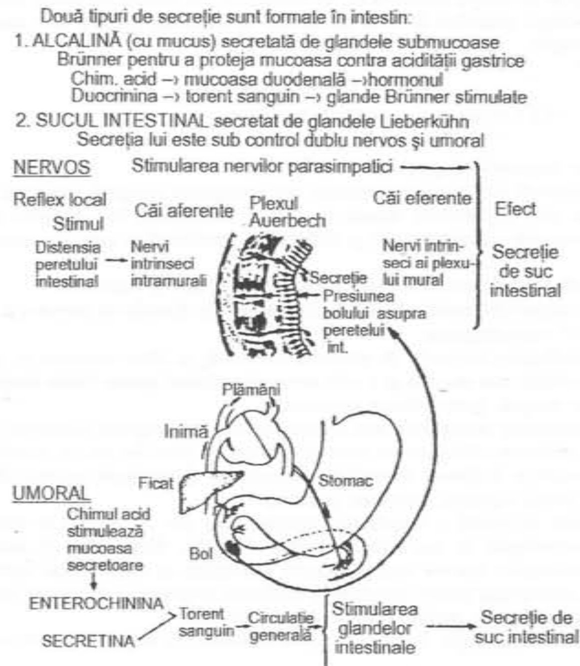


Fig. 9.33. Reglarea secreţiei intestinale.

9.2.3.9. Motilitatea intestinului subţire

Intestinul subţire are o lungime de aproximativ 5 m, chimul traversează intestinul subţire într-o perioadă de 2–4 ore. Primii 25 cm din intestinul subţire sunt ocupaţi de duoden; restul intestinului subţire este divizat în jejun şi ileon.

Intestinul subţire este sediul proceselor de digestie şi absorbţie. Mişcările de la acest nivel asigură chimul cu sucurile digestive, menţine chimul în contact cu suprafaţa absorbtivă a microvilozităţilor şi propagă chimul dincolo de colon.

Comportamentul contractil al intestinului subţire. Cel mai frecvent tip de mişcare a intestinului subţire este segmentarea. Aceasta se caracterizează prin contracţii localizate ale inelelor de muşchi neted circular. Când segmentele contractate se relaxează, segmentele vecine se contractă (fig. 9.34 B). Segmentarea are loc la o frecvenţă similară cu cea a undelor lente ale intestinului subţire. Frecvenţa contracţiilor segmentare nu este constantă, un grup de contracţii segmentare fiind urmate de o perioadă de repaus. Segmentarea realizează amestecarea efectivă a chimului cu secreţiile digestive şi menţine chimul în contact cu suprafaţa mucoasei.

La nivelul jejunului, activitatea contractilă are loc sub forma unor contracţii puternice (numite contracţii ritm-minut), separate de intervale în care contracţiile sunt slabe sau absente.

Undele peristaltice reprezintă contracţii progresive ale diverselor sectoare de muşchi neted circular. Contracţiile se propagă de-a lungul tractului gastro-intestinal în sens aboral (fig. 9.34 A).

Comportamentul contractil al intestinului subţire se declanşează după ingestia alimentară, când apar contracţii puternice separate de perioade de linişte. Acest tip de activitate contractilă se numeşte complex motor migrator (CMM) şi se propagă de la nivelul stomacului la ileonul terminal.

MMC prezintă patru faze:

- faza 1, faza liniştită, se caracterizează prin unde lente cu foarte puţine potenţiale de acţiune şi foarte puţine contracţii;
- faza 2 se caracterizează prin potenţiale de acţiune neregulate, care cresc în intensitate şi frecvenţă;
- faza 3 este perioada de activitate electrică şi contractilă intensă, care durează 3–6 minute;
- faza 4 este perioada în care activitatea electrică şi contractilă scade rapid.

Originea unui CMM este la nivelul stomacului prin impulsuri vagale pornite de la acest nivel. Unii hormoni cum ar fi: motilinul, substanţa P, somatostatinul şi neurotensina iniţiază CMM puternice. Propagarea MMC este influenţată major de neuronii enterici (dacă neuronii enterici sunt blocaţi la un anumit nivel al intestinului subţire MMC nu se propagă peste acest nivel) (fig. 9.34 *a*).

Reflexele intestinale. Reflexele de la nivelul intestinului subţire depind de funcţionarea nervilor intrinseci şi extrinseci.

Prezenţa chimului în intestinul subţire determină contracţia orală a intestinului subţire şi relaxarea aborală de acesta; acest răspuns se numeşte „legea intestinului".

Supradistensia unui segment de intestin relaxează musculatura netedă din restul intestinului. Acest răspuns este cunoscut sub numele de reflexul intestino-intestinal.

Stomacul şi porţiunea terminală a ileonului interacţionează reflex. Distensia ileonului scade motilitatea gastrică; răspunsul este numit reflexul ileo-gastric.

Creşterea activităţii secretorii şi motorii a stomacului determină o intensificare a motilităţii ileonului terminal; se numeşte reflexul gastro-ileal.

Evacuarea ileonului. Sfincterul ileo-cecal separă porţiunea terminală a ileonului de cec. În mod normal, acest sfincter este închis, dar undele peristaltice din porţiunea terminală a ileonului produc relaxarea sfincterului şi mici cantităţi din chim trec în cec. De asemenea, distensia ileonului terminal relaxează reflex sfincterul. În schimb, distensia cecului produce contracţia acestui sfincter, prevenind golirea suplimentară a ileonului. În condiţii normale, sfincterul ileo-cecal permite chimului ileal să pătrundă în colon, astfel încât să poată avea loc procesele de absorbţie a apei şi a sării la acest nivel.

Motilitatea interdigestivă. Complexul motor migrator (CMM) evidenţiază pe înregistrarea într-un singur punct trei faze (15–30 min): absenţa contracţiilor (I), contracţii neregulate (II) şi contracţii regulate (III; 8-15 min). CMM reprezintă un mod ciclic de activitate electrică a intestinului. CMM este compus din două tipuri de unde:

- lente, ritmice, permanente, cu aspect sinusoidal, constituind ritmul electric de bază;
- rapide, sporadice, care se suprapun peste cele lente şi se numesc potenţiale-vârf.

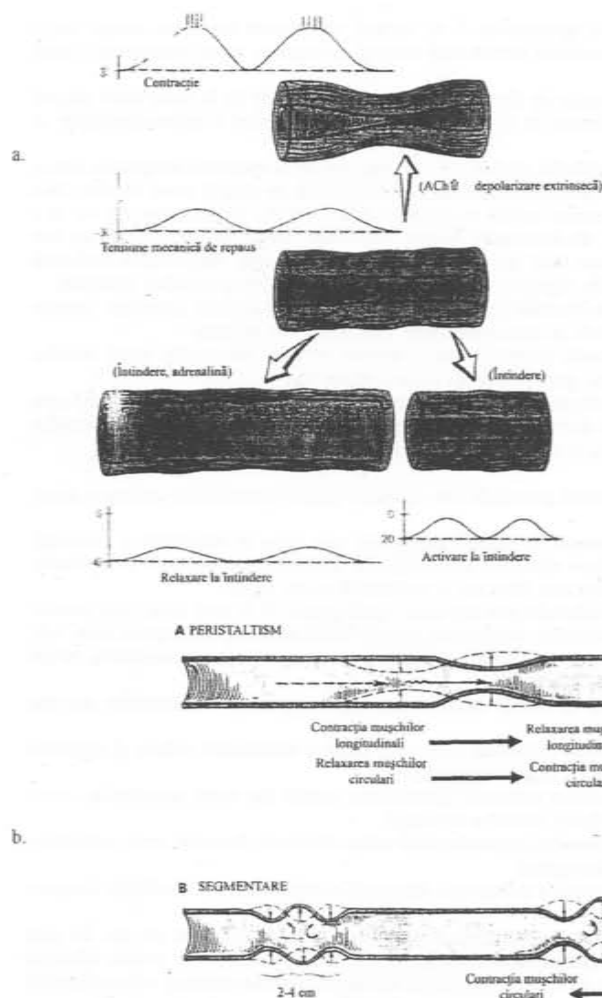


Fig. 9.34 a: Factorii care reglează contractilitatea intestinală. Controlul extrinsec este exercitat de parasimpatic. Răspunsul intrinsec implică activarea indusă de întindere și relaxarea indusă de întindere. *b:* Forme de motilitate intestinală. A, Peristaltica implică unde de contracție coordonate, care se deplasează pe distanțe variabile și realizează propulsia conținutului intestinal. B, Segmentarea implică contracții alternativ cu relaxări ale stratului muscular circular al intestinului, cu rol de amestec al conținutului.

Contracțiile sunt datorate potențialelor-vârf suprapuse peste undele lente.

Lungimea de intestin pe care se manifestă CMM se numește front de activitate; în acest cadru se propagă contracțiile peristaltice ce realizează propulsia conținutului. CMM este inițiat ca o accentuare a contracției antrale obișnuite (la 2–3 ore după masă) și se propagă în aval cu o viteză în scădere de la 3–6 cm/min în duoden la 1–2 cm/min în ileon, durata propagării fiind ca urmare de 80–120 min (la om); complexele nu se suprapun în timp și se repetă până la o nouă ingestie. Viteza de propagare a activității electrice/contractile în cadrul CMM este de ~10 ori mai mare. Faza II apare la cele două extremități ale frontului de activitate și reflectă incapacitatea unor unde lente de a iniția complex propulsor (la capătul proximal) sau distanța diferită de propagare a complexelor propulsoare (la capătul distal). CMM este rezultatul undelor lente din membrana musculaturii netede și al activității sistemului nervos enteric (înlăturarea controlului simpatico-parasimpatic nu are efect).

Nu se cunoaște natura semnalului de inițiere a activității de tip interdigestiv (la declanșare crește nivelul de motilin). Rolul acestui tip de motilitate este de înlăturare a resturilor nedigerabile.

Motilitatea digestivă. Perioada digestivă (2–3 ore de la ingestie) se caracterizează prin unde peristaltice propagate pe distanțe scurte (contracții segmentare, cu efect de amestecare și propulsor). Trecerea de la activitatea de tip interdigestiv la cea de tip digestiv se face prin comenzi centrale (declanșate de ingestie; absente la hrănire parenterală) transmise pe cale vagală.

Propulsia în masă. Contracțiile migratoare gigante durează 18–20 s (mai multe unde lente), se propagă cu ~1 cm/s pe distanțe mari (mai multe porți deschise în sistemul nervos enteric) și sunt mai puternice decât contracțiile peristaltice obișnuite (probabil datorită neuronilor motori excitatori din circuitul accesor). Ele se propagă retrograd în cadrul programului de vomă. Se pot asocia cu dureri abdominale (crampe) și diaree. Asigură fiziologic propulsia în masă (în special în intestinul gros) și sunt specializate pentru îndepărtarea stimulilor nocivi.

9.2.3.10. **Reglarea motilității intestinale**

Motilitatea intestinală este asigurată miogen, nervos și umoral.

La baza fenomenelor mecanice intestinale segmentare stă activitatea miogenă spontană a însăși fibrelor musculare netede. Ea este dependentă numai de factori metabolici în condițiile absenței reglării nervoase și umorale (condiții experimentale) și influențată, modulată și reglată neuro-umoral în condiții fiziologice.

Reglarea nervoasă este reflexă și se realizează prin inervația intrinsecă și extrinsecă.

Reglarea locală intrinsecă asigură îndeosebi mișcările peristaltice, fapt dovedit de persistența acestora în condițiile denervării extrinseci vago-simpatice.

Undele peristaltice sunt declanșate îndeosebi de plexurile Auerbach, ai căror receptori se găsesc în mucoasă. Reflexul mienteric peristaltic este asigurat pe o cale nervoasă continuă pentru fibrele longitudinale și una discontinuă, întreruptă de sinapsă, pentru fibrele circulare.

Activitatea în totalitate a plexurilor intramurale este în final unitară, ele integrând aferențele senzitive parietale de la nivelul plexului submucos Meissner cu neuronii eferenți ai plexului mucos Auerbach.

Stimularea motricității intestinale în absența inervației extrinseci este determinată mecanic (distensie, atingerea mucoasei) și chimic (soluții hipotone, hipertone și acide).

Activitatea neuro-musculară intrinsecă a intestinului subțire, care are rol numai în declanșarea mișcărilor, este controlată și coordonată de inervația extrinsecă. Aceasta, fiind dublă și antagonistă, determină, în cazul fibrelor colinergice (nervul vag), creșterea frecvenței și amplitudinii contracțiilor musculare, iar, în cazul fibrelor adrenergice (nervii splanhnici), inhibarea tonusului și motilității intestinale. Cele două sisteme acționează simultan, dar predomină tonusul nervilor vagi.

Dubla vagotomie intratoracică încetinește, de altfel, tranzitul intestinal, în timp ce simpatectomia este fără efect decelabil.

Centrii intestinomotori se găsesc în bulb pentru intestinul subțire, iar cei intestinoinhibitori în tractul intermedio-lateral D_4–L_1 pentru nervii splanhnici și la nivelul L_1–L_3 pentru nervul hipogastric (splanhnicul

pelvin). Creşterea bruscă a presiunii într-un punct oarecare al intestinului subţire inhibă momentan tonusul şi mişcările întregului tub digestiv, de la cardia la ansa sigmoidă. Este o reacţie neuro-reflexă de protecţie realizată de reflexul inhibitor entero-enteric.

Teoria acţiunii antagoniste stimulatoare-inhibitoare de tip vago-simpatic asupra motilităţii intestinale este înlocuită, după opinii recente, cu sistemul antagonic stimulator-inhibitor de tip colinergic-peptidergic/purinergic, pentru a cărui existenţă s-au acumulat multe dovezi.

Influenţe nervos-superioare pot acţiona asupra motilităţii. Stările emoţionale intense sunt însoţite de modificări ale amplitudinii activităţii motorii intestinale. În general, reacţiile se traduc printr-o diminuare sau creştere a activităţii.

Astfel, reacţiile de durere, frică, teamă produc paliditatea mucoasei, diminuarea secreţiei de mucus şi o inhibiţie a motilităţii. Pe de altă parte, furia, agresivitatea manifestă sau subconştientă se asociază, în general, cu hiperemia, congestia şi motilitatea.

S-a pus în evidenţă şi intervenţia proceselor umorale în reglarea motricităţii intestinale. Astfel, mişcările intestinului sunt inhibate de grăsimi, soluţii hipertone de glucoză, zaharoză sau galactoză, ajunse în duoden, şi această inhibare este valabilă şi pentru un buzunar intestinal transplantat, lipsit de inervaţie extrinsecă. Această inhibiţie nu este însă rezultatul unui produs de digestie a lipidelor, căci injecţia intravenoasă a unei soluţii fine de lipide rămâne fără răspunsul motilităţii intestinale.

Reglarea umorală a motilităţii intestinului subţire se realizează prin intervenţia îndeosebi a hormonilor intestinali, dar şi a unor amine biogene sau a altor substanţe biologic active.

Astfel, motilinul, gastrina, CCK-PZ, serotonina, prostaglandinele (PGE, PGF) stimulează motilitatea intestinală, în timp ce secretina şi VIP o inhibă.

De asemenea, unele glande endocrine au o acţiune inhibitoare asupra motilităţii intestinale, ca suprarenala şi gonadele (constipaţia din hiperfoliculinemie).

Aşa după cum s-a arătat şi la reglarea digestiei gastrice, există un hormon eliberat de mucoasa duodenală, enterogastrona, care modulează indirect activitatea de evacuare a intestinului subţire superior prin intermediul influenţei inhibitoare pe care o are asupra motricităţii gastrice. Enterogastrona este un polipeptid ce a fost extras de Ivy (1928) din mucoasa duodenală la contactul acesteia cu uleiul de măsline. Unii autori îi contestă specificitatea, considerându-l încă ipotetic. O serie de substanţe farmacodinamice, cum sunt pilocarpina şi prostigmina, împreună cu unele ce se găsesc în peretele tractului digestiv (histamina, bradikinina) intensifică peristaltismul intestinal, în timp ce altele, ca adrenalina, beladona, îl moderează.

9.2.3.11. Secreţia şi motilitatea intestinului gros

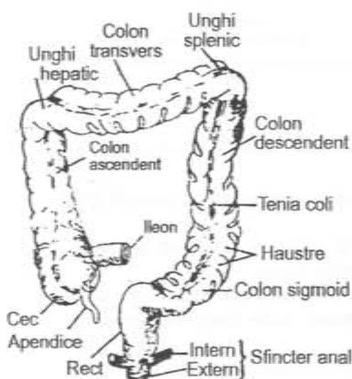


Fig. 9.35 Componentele intestinului gros.

Intestinul gros (colonul) este cuprins între cec şi anus, fiind format topografic din următoarele porţiuni: cec, colon ascendent, colon transvers, colon descendent, colon sigmoid, rect şi canal anal (fig. 9.35). Lungimea este de aproximativ 1,4–1,8 m.

Din punct de vedere funcţional, cecul, colonul ascendent şi hemicolonul transvers drept formează colonul proximal, cu funcţie absorbtivă, în timp ce restul segmentelor până la anus formează colonul distal, cu funcţii de depozitare şi evacuare a materiilor fecale.

Structural, mucoasa colonului este mai groasă comparativ cu cea a intestinului subţire şi nu posedă valvule conivente şi vilozităţi.

Celulele cu margine „în perie" sunt lipsite de granule secretoare, iar la partea apicală microvilii sunt mai mari şi mai scurţi. Glandele Lieberkühn secretă mucus, iar celulele endocrine sunt rare, cu excepţia apendicelui.

Fibrele musculare longitudinale externe sunt dispuse în trei benzi late, numite taenia coli, la distanţe egale între ele.

Fiind mai scurte decât lungimea totală a intestinului gros, colonul apare format din pungi succesive, numite haustre.

La nivelul sigmoidului şi rectului, teniile difuzează, formând un strat muscular continuu.

Canalul anal este prevăzut cu două sfinctere: unul intern, circular, neted şi unul extern, striat, ce-l înconjură pe primul.

Funcţia principală a colonului proximal este cea de depozit al constituenţilor inutilizabili pentru organism din chimul intestinal şi de absorbţie hidroelectrolitică şi vitaminică, iar cea a colonului distal de tranzit al resturilor alimentare şi sediu al activităţii microorganismelor intestinale.

Secreţia intestinului gros. Produsul de secreţie al mucoasei colice este un lichid redus cantitativ, cu pH alcalin (8–8,4), foarte vâscos şi lipsit de enzime. Are rolul de a favoriza atât trecerea resturilor reabsorbite ale chimului ileal în cec, cât şi aderarea acestora între ele în vederea constituirii bolului fecal, protejând în acelaşi timp mucoasa intestinului gros de iritaţii sau traumatisme mecanice şi chimice (toxine şi acizi rezultaţi din activitatea florei bacteriene intestinale).

Deşi cantitatea de mucus secretată de intestinul gros este mică în condiţii fiziologice, în cazul mucoasei iritate chimic sau mecanic aceasta este capabilă să secrete cantităţi mari de mucus, apă şi electroliţi, ca reacţie de apărare, favorizând atât diluarea, cât şi eliminarea agenţilor cauzatori.

Reglarea funcţiei secretoare a colonului. Este asigurată extrinsec de nervii erectori şi simpatici, iar intrinsec de plexurile mienterice.

Stimularea nervilor erectori determină o secreţie mucoasă abundentă, prin mecanism colinergic, în timp ce excitarea simpaticului diminuează acest răspuns. Reglarea prin plexurile mienterice este asemănătoare celei de la intestinul subţire.

Motilitatea intestinului gros. Colonul prezintă o activitate electrică, ce este încă insuficient de clar corelată cu activitatea mecanică.

Există un ritm electric bazal (format din unde lente), potenţiale programate de tipul legii „totul sau nimic".

Activitatea electrică generează activitatea motorie a colonului, stând la baza tipurilor de mişcare ale acestuia.

Intestinul gros prezintă mişcări de amestecare, mişcări peristaltice şi mişcări de transport în masă. Aceste mişcări sunt adaptate funcţiilor sale, de resorbţie a apei şi propulsare a conţinutului devenit consistent.

Analiza grafică a mişcărilor intestinului gros evidenţiază existenţa a patru forme de mişcare:

– mişcări de tipul I, care reprezintă o activitate locală, nepropagată, cu frecvenţă rapidă şi care echivalează cu mişcările pendulare ale intestinului subţire. Ele exercită o presiune de 1,2–6 cmH_2O. Fără a avea efect propulsor, aceste mişcări amestecă bolul intestinal în principal la nivelul cecului şi colonului proximal;

– contracţiile de tip II sunt mai desfăşurate şi mai energice; ele se propagă de o parte şi de alta a punctului de unde iau naştere, sunt expresie a activităţii fibrelor circulare şi dezvoltă o presiune de 10–20 cmH_2O. Rolul lor este de a intimiza conţinutul intestinal cu mucoasa intestinală, favorizând absorbţia apei;

– contracţiile de tip III constau în variaţii lente ale tonusului muscular, pe care se grefează contracţiile de tip I şi II. Ele creează o uşoară creştere a presiunii de la 3 la 5 cmH_2O (fig. 9.36);

– contracţiile de tipul IV sunt specifice intestinului gros, puternice, în masă, sub formă de salve, puţin frecvente (de 3–4 ori pe zi). Unde antiperistaltice slabe se pot întâlni mai ales la nivelul regiunii ileo-cecale.

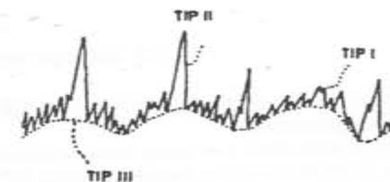


Fig. 9.36. Tipurile de mişcare ale intestinului gros.

Mişcările segmentare sunt constituite din unde de tipurile I şi II, apărând echidistant între ele, la fiecare 2,5 cm. Sunt realizate de fibrele circulare şi au caracter staţionar, iar, când prezintă intensitate mare, pot obstrua aproape complet lumenul intestinal. Frecvenţa acestor mişcări

este de 2–4 contracţii/min şi se asociază cu contracţia teniilor. Ele realizează amestecarea conţinutului intestinal, deplasarea lui pe distanţe scurte în ambele sensuri şi favorizarea absorbţiei.

Mişcările peristaltice ale intestinului gros constau din contracţii ale musculaturii circulare, care se deplasează aboral, propulsând conţinutul colonului spre rect. Contracţiile sunt precedate de relaxări, încât mişcările au aspectul de valuri. Frecvenţa este scăzută comparativ cu cele din intestinul subţire, şi anume 3–12 contracţii pe minut, ritmul contracţiilor crescând în sensul de la cec spre sigmoid.

Mişcările de transport în masă sunt specifice numai intestinului gros şi apar de două-trei ori pe zi! Ele corespund undelor de tip IV, au aspect peristaltic şi sunt foarte puternice, putând creşte presiunea intraluminală în zona de producere până la 100 mmHg. Sunt declanşate de destinderea stomacului (reflexul gastro-colic), duodenului (reflexul duodeno-colic) şi colonului, dar pot apărea şi ca urmare a unor emoţii puternice sau excitanţi condiţionaţi.

Alimentele sunt preluate de către cec la patru ore după ingestie, procesul continuându-se încă timp de 4–5 ore.

Timpul de tranzit colonic al resturilor alimentare, ca urmare a acţiunii conjugate a tuturor tipurilor de mişcări, este de aproximativ 6 ore de la ingestie până la unghiul hepatic al colonului, 9 ore până la unghiul splenic şi 12 ore până la colonul sigmoid.

Eliminarea totală a resturilor alimentare ale unui prânz-test se face în 5–7 zile, în primele trei zile tranzitând prin tubul digestiv aproximativ 70% din cantitatea ingerată.

Reglarea funcţiei motorii a intestinului gros. Se realizează asemănător celei a intestinului subţire. Ca şi aici, celulele musculaturii netede ale colonului au capacitatea de a se contracta spontan şi automat în absenţa oricărui stimul nervos sau umoral, dar cu o frecvenţă mai mică.

În ceea ce priveşte reglarea nervos-reflexă, colonul proximal are un grad mai mare de automatism, putând să-şi efectueze aproape normal funcţia motorie în condiţii de vagotomie, în timp ce colonul distal prezintă în acest sens posibilităţi mai reduse.

Rolul predominant al inervaţiei intrinseci este inhibitor; în absenţa acesteia intestinul gros prezintă contracţii tonice.

Inervaţia parasimpatică stimulatoare este asigurată de vag pentru colonul proximal (parasimpaticul cranian) şi de nervii erectori pentru colonul distal (parasimpaticul sacrat). Nervii splanhnici asigură inervaţia simpatică-inhibitoare.

Ambele componente ale inervaţiei extrinseci vago-simpatice influenţează motilitatea colonului prin intermediul neuronilor colinergici şi, respectiv, adrenergici sau purinergici ai plexurilor intramurale.

Factori umorali cu rol stimulator implicaţi în reglarea motalităţii intestinului gros sunt: gastrina (care contribuie la realizarea reflexelor gastro- şi duodeno-colice), serotonina, CCK.

Participări dovedite, dar încă incomplet clarificate, au enteroglucagonul, motilinul, endorfinele şi GIP (*gastro-intestinal polipeptid*).

O atenţie aparte trebuie rezervată conţinutului în fibre vegetale al raţiei alimentare. Prezenţa lor zilnică în alimentaţie este deosebit de avantajoasă pentru organism, întrucât, pe lângă faptul că au un rol stimulator şi reglator al motricităţii intestinale, contribuie la fixarea şi eliminarea substanţelor toxice, cancerigene etc.

9.2.3.12. Activitatea bacteriană intestinală

Flora microbiană intestinală este indispensabilă vieţii, având importante funcţii în menţinerea homeostaziei organismului.

Germenii microbieni sunt aduşi odată cu alimentele şi colonizează variabil segmentele tubului digestiv începând din cavitatea bucală (densitate 10^{-6} germeni/ml salivă, 10^{-4} germeni/ml în duoden, 10^{-11} germeni/ml în cec, 10^{-6}–10^{-11} în materiile fecale).

În colonul proximal predomină flora de fermentaţie, aerobă, care degradează substanţele glucidice rămase neatacate până la acest nivel. Produşii rezultaţi sunt: acizi organici, hidrogen, CO_2.

Colonul distal este populat îndeosebi cu floră de putrefacţie, anaerobă, cu acţiune degradativă asupra proteinelor nedigerate, pe care le transformă până la stadiul de aminoacizi.

Din acest ultim proces rezultă o serie de substanţe toxice pentru organism, de tipul indol, scatol, amoniac.

În afara rolului digestiv enzimatic, flora intestinală posedă şi alte importante funcţii, cum sunt:

a) sinteza şi absorbţia vitaminelor hidrosolubile (vitaminele: B_1, B_2, B_{12}, H, acidul pantotenic) şi liposolubile (vitamina K);

b) asigură procesul de deconjugare a diglucuronidului (bilirubină glucuronoconjugată) până la transformarea acestuia în stercobilină;

c) deconjugarea acizilor biliari, cu eliminarea acizilor dezoxicolic şi litocolic prin materiile fecale, pe de o parte, şi reabsorbţia în circuitul hepato-entero-hepatic a acidului colic în vederea refolosirii lui, pe de altă parte;

d) stimularea funcţiei de apărare a organismului, atât prin influenţa creşterii sintezei de imunoglobuline A şi M de către celulele limfoide ale peretelui intestinal, cât şi prin asigurarea integrităţii şi morfologiei normale a epiteliului colonului.

9.2.3.13. Defecaţia

Cantitatea medie a materiilor fecale eliminate zilnic variază de la 30 g pentru sugar, la 125 g pentru adult, în funcţie de alimentaţia, vârsta, secreţiile digestive şi gradul de absorbţie intestinală a individului.

Alimentaţia vegetariană determină creşterea volumului şi greutăţii materiilor fecale, în timp ce alimentaţia rafinat preparată şi carnată scade aceşti parametri. Materiile fecale conţin în proporţie de 75% apă şi 25% reziduu solid, format din substanţe organice şi anorganice, la un pH mediu de aproximativ 7 (tabelul 9.VI).

TABELUL 9.VI

Compoziţia materiilor fecale în condiţiile unei alimentaţii mixte

Substanţe	*Procente din greutatea totală*
Apă	75
Reziduu	25
Celuloză, alte fibre nedigerate	variabil
	procente din reziduu
Microbi	30
Substanţe anorganice (în special săruri de calciu şi fosfor)	15
Grăsimi	5
Celule mucoase descuamate, mucus, enzime digestive	variabil

O parte însemnată din cantitatea totală a materiilor fecale este de origine nealimentară, dovadă fiind faptul că în inaniţia de durată eliminarea acestora continuă.

Defecaţia este un act reflex motor, extrem de complex, realizat de regiunea terminală sigmoido-rectală a colonului distal şi care constă în eliminarea la exterior a materiilor fecale.

Acest act este coordonat de centri medulari şi controlat cortical. Cea mai mare parte din timp, rectul este aproape gol, parţial datorită contracţiei tonice a unui sfincter neted, slab funcţional, situat la aproximativ 20 cm de anus, la joncţiunea dintre sigmoid şi rect.

Când mişcările de transport în masă ale colonului împing conţinutul intestinului gros distal în rect, este iniţiat reflexul defecaţiei, în care o importanţă deosebită prezintă activitatea sfincterului anal intern şi a celui extern.

Sfincterul anal intern, involuntar, este un mușchi neted, dispus circular în peretele intern al anusului, ce se găsește relaxat atunci când colonul este destins.

Sfincterul anal extern menținut, de asemenea, permanent în contracție tonică este constituit din fibre striate, voluntare. El este localizat în jurul sfincterului neted și parțial distal de acesta, fiind sub control nervos somatic.

Senzația și reflexul de defecație sunt declanșate de umplerea și distensia ampulei rectale de către materiile fecale.

Odată atins pragul critic al distensiei peretelui rectal, se declanșează „reflexul de defecație intrinsec", prin semnale spre și dinspre plexurile mienterice, ce vor controla în această primă fază inițierea de contracții slabe peristaltice ale colonului descendent, sigmoidului și rectului. Undele contractile propagate determină relaxarea sfincterului anal intern, ceea ce facilitează pătrunderea pentru un timp scurt a conținutului fecal în canalul anal.

În condițiile determinate de ambianța și viața socială, individul consimte sau amână actul defecației.

În cazul în care acesta poate avea loc, reflexul slab mienteric descris anterior se intensifică, realizând „reflexul de defecație parasimpatic" prin creșterea frecvenței impulsurilor aferente rectale, care ajung pe calea fibrelor parasimpatice ale nervilor pelvici și pe calea nervilor somatici rușinoși interni la centrul sacrat parasimpatic al defecației S_2–S_4. De aici, prin fibre parasimpatice, pleacă impulsurile eferente, care intensifică peristaltismul colonului descendent, sigmoidului și rectului, concomitent cu creșterea gradului de relaxare a sfincterului anal intern (ambele efecte sunt de natură parasimpatică) (fig. 9.37).

În același timp, impulsurile aferente transmise la măduvă ajung și la centrul bulbar al defecației (lângă centrul vomei), și, de asemenea, la hipotalamus și cortex, determinând asocierea la reflexul defecației a unor acte favorizatoare parțial conștiente. Astfel, are loc o inspirație profundă, glota se închide, iar diafragmul coboară până la limitele maxime, la care se asociază contracția musculaturii abdominale, toate acestea având ca efect creșterea presiunii intraabdominale. Aceasta facilitează creșterea presiunii intrarectale de la 20 mmHg în condiții normale, la 60–70 mmHg și chiar 100–200 mmHg.

Concomitent, are loc relaxarea musculaturii planșeului pelvin, contracția fibrelor longitudinale rectale și tracțiunea în sus a regiunii perineale, cu scurtarea canalului anal. Sfincterul extern striat se relaxează sub control voluntar, iar mușchii ridicători anali se contractă reflex, determinând ridicarea acestora deasupra bolului fecal, pentru ca, în finalul defecației, comprimarea pereților anali să ducă la eliminarea conținutului fecal.

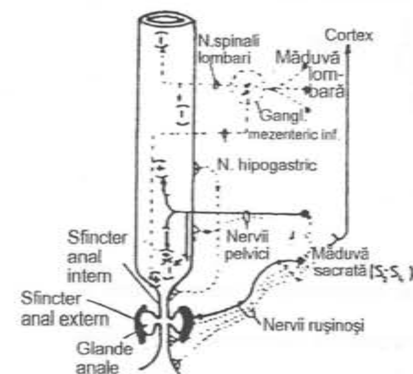


Fig. 9.37. Inervația colonului terminal și a sfincterului anal.

Dacă din diverse motive defecația nu poate avea loc, acest act poate fi inhibat voluntar prin menținerea sfincterului extern contractat. În același timp, impulsurile de distensie ano-rectală se transmit pe calea simpatică senzitivă a nervilor hipogastrici la un centru inhibitor lombar al defecației din L_2–L_4 (simpatic). De aici se descarcă impulsuri pe calea nervilor hipogastrici (fibre motorii), care determină scăderea peristaltismului colonului descendent și contracția sfincterului anal intern. O parte din materiile fecale vor fi trecute înapoi în rect, în sigmoid și colonul descendent, prin mișcări antiperistaltice.

Inhibarea voluntară a defecației are ca urmare dispariția ei pentru câteva ore.

La om, controlul cortical se exercită începând cu a 15-a – a 20-a lună după naștere, sub influența educației.

Frecvența defecației este variabilă (1–3 ori pe zi), importanța controlului cortical fiind dovedită și de condiționarea reflexului în funcție de diverși factori (timp, orarul meselor).

9.2.4. AERUL DIGESTIV

Tractul digestiv normal conține în jur de 150 ml de gaz (stomacul 50 ml, colonul 100 ml, intestinul subțire nu conține gaze). Aerul din stomac rezultă prin cumularea lui la fiecare deglutiție, la care se adaugă cel conținut în saliva mucoasă și în alimente. O mare parte din aer este eliminată prin eructații. În rare cazuri, prin acumularea în stomac, poate umple tot hipocondrul stâng. Aerul stomacal conține 15–16% oxigen, 5–9% CO_2 și restul azot.

Oxigenul este aproximativ în echilibru cu cel din sângele capilar; cum aerul înghițit conține 21% oxigen, rezultă că o parte este absorbit în stomac. Azotul este absorbit lent, dar nu în totalitate, pentru că lichidul tisular este deja saturat în azot la presiunea ambiantă. Dacă se diminuează cantitatea de azot dizolvat în țesuturi, prin respirarea de către un subiect a unui amestec de gaze sărac în azot, azotul este rapid absorbit. Anhidrida carbonică difuzează în stomac din sânge și însoțește secreția acidă a stomacului.

Aerul ce nu a fost eliminat prin eructație trece în intestinul subțire, de unde este absorbit rapid sau trece în colon. Aerul din acest segment intestinal conține 70% N, 6–9% CO_2 și 10–12% oxigen. Produsele de fermentație (hidrogen, metan, hidrogen sulfurat) sunt obișnuit absente în intestinul subțire, dar ele pot constitui 10% din total atunci când are loc o fermentație favorizată de obstrucție intestinală.

Colonul uman conține 100 ml gaz, ce crește atunci când presiunea ambiantă diminuează. În compoziția sa, oxigenul aproape lipsește, azotul atinge 50%, anhidrida carbonică poate atinge 40%, iar restul este format din gaze de fermentație. Presiunea crescută a CO_2 este probabil rezultatul reacției bicarbonatului din secrețiile ileale și colice cu produsele acide de fermentație.

9.2.5. ELEMENTE DE NEUROFIZIOLOGIE GASTRO-INTESTINALĂ

La nivel gastro-intestinal, controlul nervos se exercită coordonat asupra contracției musculaturii netede viscerale și vasculare, precum și asupra proceselor de secreție și absorbție. De exemplu, vasodilatația susține secreția de apă, electroliți și mucus premergător contracției propulsive. Activitatea integrată a efectorilor este comandată după două programe principale: postprandial și interprandial, la care se adaugă programul emetic. Inervația este asigurată de sistemul nervos vegetativ (SNV) și de fibre senzitive ale nervilor rahidieni și cranieni. Sunt trei componente ale inervației vegetative: simpatică, parasimpatică și enterică (intrinsecă).

Tractul gastro-intestinal posedă:

- mecanoreceptori pentru gradul de întindere a peretelui și mișcarea conținutului luminal pe suprafața mucoasei;
- chemoreceptori pentru osmolaritate, pH și glucoză;
- termoreceptori.

Neuronii senzitivi au corpul celular situat în ganglionii spinali, nodoși ai vagului (aferențe pentru SNC) și enterici (circuite locale și aferențe către ganglionii paravertebrali și SNC).

Interneuronii, extrem de numeroși, realizează diverse tipuri de sinapse, în scopul controlului integrativ.

Motoneuronii acționează direct asupra celulelor efectoare, excitator sau inhibitor, după neurotransmițătorii eliberați.

Activitatea reflexă se bazează pe circuite stabile formate din neuroni senzitiv și motor și interneuroni; un stimul anume determină același răspuns (de exemplu, distensia determină contracție în amonte și relaxare în aval).

Programele motorii sunt aplicate asupra motoneuronilor de către circuite generatoare de forme de activitate complexe, ciclice, stereotipe (de exemplu, ciclurile de motilitate intestinală postprandială). Comenzile SNC se distribuie în special pe cale vagală, dar nu direct motoneuronilor, ci blocurilor integrate ale sistemului enteric.

Sistemul nervos enteric. Este o rețea neuronală formată din ganglioni situați în peretele tubului digestiv, tracturi primare interganglionare (fibre nemielinizate, diametru ~0,5 μm; tip C) și proiecții

secundare şi terţiare către efectori. Se mai numeşte şi „micul creier intestinal". Acest sistem enteric conţine aproximativ 10^8 neuroni (aproape la fel de mulţi neuroni ca în măduva spinării). El funcţionează ca un sistem integrativ independent, ce cuprinde neuroni senzitivi, interneuroni şi neuroni motori. Ganglionii şi tracturile interganglionare se dispun în două plexuri interconectate, continue circular şi longitudinal: mienteric (Auerbach; reţea bidimensională între straturile musculare longitudinal şi circular; conţine majoritatea motoneuronilor pentru musculatura netedă) şi submucos (Meissner; similar structural, dar cu ganglioni mai mici; mai dezvoltat în intestinul subţire, conţine motoneuroni pentru cripte şi vili) (fig. 9.38). Morfologic, neuronii ganglionari enterici din ambele plexuri sunt de trei tipuri:

- Dogiel I: prezintă numeroase dendrite scurte butonate şi un axon ce participă la realizarea fie a tracturilor interganglionare (sunt interneuroni; mediatorul chimic este 5-HT), fie se proiectează spre stratul muscular circular (sunt motoneuroni; mediatorii chimici fiind: VIP – inhibitor muscular; SP şi ACh – excitator muscular) sau la nivelul mucoasei (mediatorii chimici: VIP şi ACh – secretomotor).
- Dogiel II: sunt prelungiri polimorfe scurte (strict intraganglionare; mediatorul chimic este SP) şi lungi, transganglionare, multidirecţionale.
- Dogiel III: similar cu Dogiel-II, dar sunt prelungiri mai numeroase şi mai scurte; fac sinapse în acelaşi ganglion sau în cei vecini.

Joncţiunea neuro-efectoare: neurotransmiţătorii sunt eliberaţi din varicozităţile de pe traiectul terminaţiilor nervoase şi difuzează pe distanţe relativ mari, până la receptorii postsinaptici; un număr mic de neuroni motori influenţează un număr mare de celule efectoare. Depolarizarea/hiperpolarizarea membranară produsă de un neurotransmiţător excitator/inhibitor se numeşte potenţial joncţional excitator/inhibitor (EJP/IJP). Depolarizarea creşte probabilitatea de deschidere a canalelor de calciu de tip L şi poate atinge pragul pentru declanşarea unui potenţial de acţiune (PA). Creşterea calciului citosolic necesară pentru contracţie/secreţie se poate realiza şi prin eliberare din reticulul endoplasmatic.

Inhibiţia presinaptică în sistemul nervos enteric este prezentă în sinapsele excitatoare rapide şi lente precum şi în joncţiunile neuro-efectoare. Se poate realiza prin sinapsă axo-axonală sau autoinhibiţie sau de către mediatori din surse non-neuronale. Propagarea activităţii în lungul tubului digestiv este controlată prin mecanisme de poartă (care determină direcţia, distanţa, viteza de propagare): excitabilitatea membranei corpului neuronal (poarta somală) şi inhibiţia presinaptică.

Principalele substanţe neuromodulatoare ale sistemului nervos enteric sunt menţionate în tabelul 9.VII.

TABELUL 9.VII

Substanţe neuromodulatoare ale sistemului nervos enteric

Plex mienteric (Auerbach)	*Plex submucos (Meissner)*
Acetilcolinesterază	Dinorfină
Calcium-binding protein	Galanină
Colecistokinină	VIP
Dinorfină	Colecistokinină
Enkefalină	Substanţa P
Monoaminoxidază	Neuropeptid Y
Neuropeptid Y	ATP
Oxid nitric	GABA
Somatostatin	Galanină
Substanţă P	Serotonină
VIP	

Rolurile funcţionale ale neurotransmiţătorilor şi neuromediatorilor eliberaţi la nivelul sistemului enteric:

1. *Acetilcolina:* excitator principal pentru muşchi, epiteliu intestinal, celule parietale, celule endocrine intestinale.
2. *ATP:* contribuie la transmiterea de la nivelul motoneuronilor musculari inhibitori.
3. *GABA:* prezent în diferite tipuri de neuroni, în funcţie de regiune; rol necunoscut.

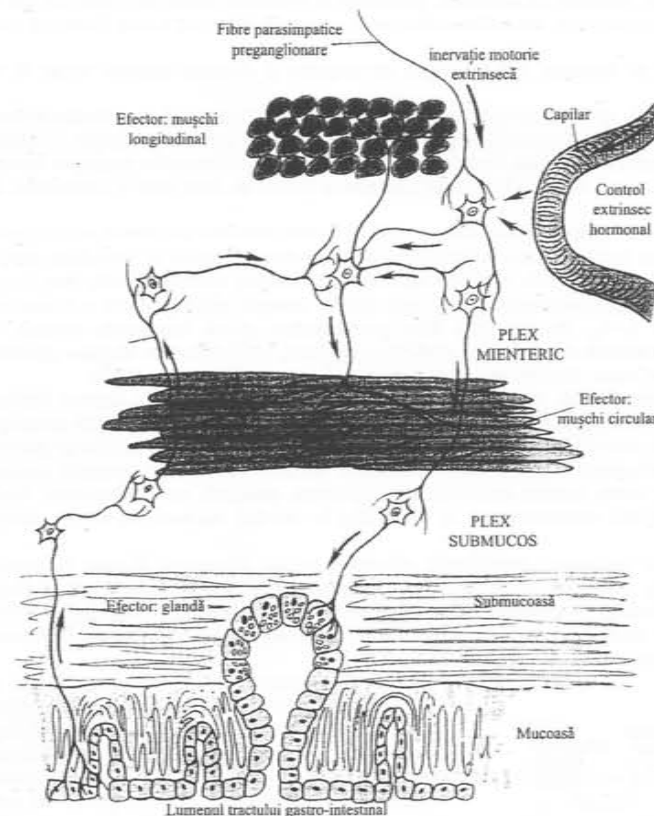


Fig. 9.38. Sistemul nervos enteric.

4. *Colecistokinina:* prezentă la nivelul secretomotoneuronilor, interneuronilor; poate contribui la transmiterea excitatorie.
5. *Dinorfina:* prezentă la nivelul secretomotoneuronilor, interneuronilor şi motoneuronilor; nu este un transmiţător primar.
6. *Enkefalina:* prezentă la nivelul interneuronilor şi al motoneuronilor musculari; rol necunoscut.
7. *Galanina:* prezentă la nivelul secretomotoneuronilor şi al neuronilor inhibitori; are rol necunoscut.
8. *Neuropeptidul Y:* prezent la nivelul secretomotoneuronilor; inhibă secreţia de apă şi electroliţi.

9. *Oxidul nitric:* este cotransmiţător a motoneuronilor musculari inhibitori enterici; acţionează ca mediator al sinapselor neuro-neuronale.

10. *Noradrenalina:* inhibă motilitatea regiunilor non-sfincteriene; contractă musculatura sfincteriană; inhibă reflexele secretomotorii; acţionează ca vasoconstrictor al arteriolelor enterice.

11. *Serotonina:* participă la transmiterea neuro-neuronală excitatorie.

12. *Somatostatina:* nu s-a stabilit încă rolul său la nivelul sistemului enteric.

Inervaţia extrinsecă. Este necesar controlul micului computer local de către cel central, SNC, cu memorie mare, date homeostatice multiple şi actuale şi posibilităţi net superioare de integrare, spre binele întregului organism, dar, uneori, cu efect intestinal negativ, ca, de exemplu, în stările emoţionale.

Fibrele eferente parasimpatice au originea în bulb, în nucleul dorsal motor al vagului. Fibrele aferente vagale de la tractul gastro-intestinal fac sinapsă în nucleul tractului solitar cu neuroni ce proiectează în nucleul motor amintit situat în apropiere. Acest circuit formează arcul reflex vago-vagal. Comenzile vagale pot iniţia procesele digestive (secreţie salivară, gastrică şi intestinală; relaxare gastrică), anticipând ingestia (miros, văz, imaginaţie). Comenzile simpatice au efect general inhibitor (reducerea secreţiei, motilităţii, debitului sanguin, cu contracţia sfincterelor), mediat de noradrenalină (eliberată de fibrele postganglionare, axoni ai neuronilor din ganglionii paravertebrali), prin acţiune pe adrenoceptori α_2 (scade eliberarea de neurotransmiţători excitatori). În afara fibrelor simpatice preganglionare, neuronii din ganglionii paravertebrali primesc aferenţe de la mecanoreceptorii gastro-intestinali (mediaţie N-colinergică; reflexe entero-enterice inhibitorii; reducerea motilităţii la distanţă de o zonă supradestinsă).

9.2.6. FENOMENELE CHIMICE ALE ABSORBŢIEI

Digestia principalelor trofine alimentare, proteine, lipide, glucide, se realizează în cadrul proceselor chimice hidrolitice, asigurate prin participarea a numeroase enzime digestive. Unele din acestea se găsesc în secreţia salivară, în cea gastrică şi a pancreasului exocrin, în timp ce altele sunt conţinute în membrana luminală şi citoplasma celulelor epiteliale ale intestinului subţire. Acţiunea enzimelor digestive este favorizată de o serie de activatori, cum sunt acidul clorhidric din sucul gastric şi bila, produs de secreţia hepatică.

Scindate chimic până la etapa finală de elemente simple (mono- şi dizaharide, acizi graşi, glicerol şi aminoacizi), acestea, împreună cu vitaminele, mineralele şi apa trec apoi prin mucoasa intestinului subţire în cadrul fenomenului de absorbţie şi sunt transportate în circulaţia generală sanguină şi limfatică spre ţesuturi, unde vor fi metabolizate.

9.2.6.1. Digestia şi absorbţia glucidelor

Digestia glucidelor. Alimentele ingerate de om în mod curent conţin monozaharide (glucoză şi fructoză), dizaharide (maltoză, lactoză şi zaharoză) şi mai ales polizaharide de origine animală (glicogen), cu lanţuri bogat ramificate, şi polizaharide de origine vegetală (amidon), cu lanţuri liniare.

Digestia polizaharidelor începe în cazul amidonului în cavitatea bucală. Ptialina, o alfa-amilază salivară, atacă legăturile glicozidice ale amidonului preparat prin coacere sau fierbere, descompunându-l prin faze intermediare la dizaharide (maltoză). Compuşii intermediari prezintă treptat o vâscozitate din ce în ce mai mică şi o tinctorialitate diferită la iod; dacă iniţial amidonul devine albastru în prezenţa iodului iodurat (soluţie Lugol), amilodextrina devine violetă, eritrodextrina roşie, acrodextrina incoloră, aceasta din urmă fiind singura ce prezintă ca ultimă fază pozitivitatea la reacţia de reducere. Se pare că acţiunea enzimatică cuprinde o sumare de activităţi fizico-chimice, fiecare adusă de o altă enzimă: una lichefiantă, cu rolul de a solubiliza amidonul, una dextrinizantă şi alta zaharifiantă.

Condiţiile ideale ale proprietăţilor catalitice sunt reprezentate în primul rând de pH (între 6,7–6,8 fiind idealul), fapt indicat de oprirea activităţii enzimatice în stomac după amestecul cu sucul gastric (pH 1,3–3,2), la circa 30 de minute de la pătrunderea în stomac.

Mici cantităţi de maltoză sunt scindate de o maltază salivară în două molecule de glucoză, încă de la nivelul cavităţii bucale (gustul dulce al pâinii mestecate mult).

Digestia glucidelor este reluată la nivelul duodenului şi intestinului subţire, unde bogăţia enzimatică a sucurilor de la acest nivel asigură dextrinarea tuturor compuşilor cu lanţuri glicozidice.

Amilaza pancreatică, deşi este tot o alfa-amilază, scindează legăturile glicozidice (amilopectinele), fiind cu mult mai activă decât amilaza salivară, acţiunea ei bazându-se pe o mare mobilitate de dextrinificare şi zaharificare a polizaharidelor.

Legăturile ramificate glicozidice şi chiar cele neramificate, până la opt molecule de monozaharide, sunt hidrolizate sub acţiunea enzimelor de origine intestinală, parte în lumen, parte în pereţii vilari intestinali sau chiar în sânge. Astfel, izomaltazele, patru-cinci la număr, hidrolizează dextrinele în glucoză, lactazele (două la număr) hidrolizează lactoza în galactoză şi glucoză, iar cele două zaharaze hidrolizează zaharoza în glucoză şi fructoză (fig. 9.39).

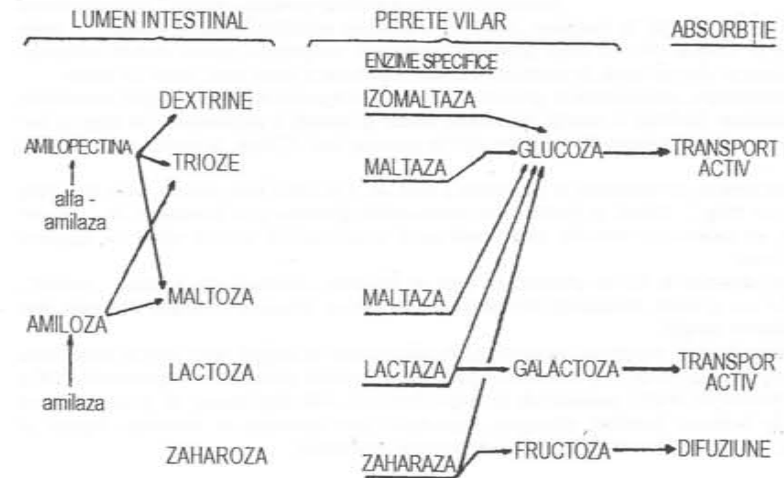


Fig. 9.39. Digestia şi absorbţia glucidelor.

Absenţa din urină a maltozei injectate intravenos indică existenţa şi a unei maltaze plasmatice, sugerând posibilitatea ca maltoza, ca dizaharid, să fie direct resorbabilă.

Tulburările de sinteză a acestor enzime vor duce la alterări ale tranzitului intestinal (accelerarea cu scăderea absorbţiei digestive a glucidelor).

Celuloza la om nu este atacată enzimatic; excepţie face intestinul gros unde, sub acţiunea bacilului celulosal, ea este scindată până la glucoză în cantităţi mici. Prezenţa ei nedigerată stimulează peristaltismul.

Absorbţia glucidelor. Descompuse în monozaharide, glucidele se absorb. Esenţial pentru absorbţia glucidelor este faptul că toate hexozele sunt transportate prin epiteliul intestinal înainte de ajungerea chimului în segmentul terminal al ileonului. Transportul maxim al glucozei este de 120 g/h (fig. 9.40).

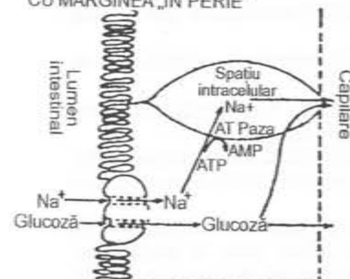


Fig. 9.40. Transportul glucozei prin epiteliul intestinal.

Comparându-se viteza de absorbție a glucozei cu cea a fructozei (sub 1/2 din cea a glucozei) și a pentozelor (mult mai mică), se constată că în absorbția glucozei intervine un mecanism activ secundar, consumator de energie, dependent de mecanismele fosforilante și de ionul de Na^+.

În mod normal, concentrația intracelulară în Na^+ a celulelor epiteliului intestinal este scăzută, în timp ce concentrația intraluminală este mai crescută. Na^+ se deplasează din lumenul intestinal în celulă, conform gradientului de concentrație și electric (transport pasiv), în timp ce mișcarea glucozei sau galactozei, care se efectuează simultan cu cea a Na^+, are loc împotriva gradientului de concentrație, prin mecanism activ (transport activ secundar).

Energia necesară traversării peretelui intestinal de către glucoză este dată de forța diferenței de concentrație a Na^+, de o parte și de alta a membranei enterocitare.

Intrarea Na^+ și a glucozei în celula intestinală se face prin folosirea în comun a aceleiași proteine *„carrier"* (cotransportoare de tip „sinport"), care se găsește în marginea „în perie" a celulelor epiteliale. Această proteină nu poate transporta glucoza în absența Na^+, ea fiind prevăzută cu situsuri receptoriale pentru ambele substanțe, transportul neputându-se efectua decât în condițiile ocupării simultane a celor două locuri de fixare.

Creșterea concentrației intracelulare de glucoză determină apoi trecerea acesteia în spațiul extracelular și capilare prin difuziune facilitată la nivelul membranei bazale și laterale a enterocitului, în timp ca Na^+ este expulzat activ cu energie preluată din hidroliza ATP în prezența unei ATPaze, la nivelul acelorași zone membranare.

Un mecanism similar cotransportor se presupune a avea loc și în cazul transportului celor mai mulți aminoacizi *(„carrier-drag")*. Există și posibilitatea transportului glucozei prin fenomenul de *„solvent-drag"*, mecanism ce antrenează trecerea transmembranară a particulelor solvite odată cu mișcarea moleculară de solvent.

Galactoza se absoarbe la fel ca glucoza, în timp ce fructoza utilizează alte proteine *„carrier"*, independent de Na^+ sau glucoză, transportul realizându-se însă și prin difuziune facilitară. Pentozele sunt absorbite prin difuziune simplă.

După traversarea barierei intestinale, monozaharidele sunt preluate de sângele venei porte și transportate la ficat, unde sunt depuse sub formă de polizaharide (glicogen) în cantitate echivalentă cu aproximativ 150 g glucoza (ca masă metabolică relativ constantă de rezervă a ficatului). Atât depozitarea, cât și întrebuințarea sunt dependente de hormoni (insulină, glucagon, adrenalină), spre deosebire de absorbție, digestie și reabsorbția renală, care se realizează independent de acțiunea hormonilor.

9.2.6.2. Digestia și absorbția proteinelor

Digestia proteinelor. Transformarea catalitică a compușilor proteici începe în stomac, unde o parte din proteinele alimentare sunt scindate în compuși polipeptidici sub acțiunea pepsinei.

Aparținând endopeptidazelor, pepsina provenită din pepsinogen hidrolizează proteine de origine animală sau vegetală la nivelul pozițiilor în care fenilalanina sau tirozina se leagă de un alt aminoacid; după solubilizare și transformare în acidalbumine, proteinele sunt scindate în albumoze și peptone (polipeptidele cu lanț mai scurt). În soluțiile slab acide, pepsinogenul este catalizat la pepsină + inhibitor, compuși ce devin independent activi la un pH inferior lui 5,4; inhibitorul este inactivat rapid sub pH 3,4–4, proces reversibil. Acțiunea enzimatică a pepsinei încetează în mediul bazic intestinal, înlocuită fiind de acțiunea energică a tripsinei, chimotripsinei, carboxipeptidazei, care hidrolizează proteinele până la stadiul de polipeptizi scurți și chiar de dipeptide.

Structura, precum și modul de formare și acțiune a acestor enzime au fost descrise la compoziția sucului pancreatic.

Lanțurile scurte peptidice, rămase nehidrolizate, sunt scindate în continuare de peptidazele intestinale grupate sub numele de erepsină. Ineficace asupra lanțurilor complexe proteice, acest amestec proteazic dedublează polipeptidele scurte.

În final, datorită acțiunii combinate a enzimelor proteolitice, proteinele sunt hidrolizate terminal la aminoacizi.

În afara acestui proces general de hidroliză proteică, atât sucul pancreatic, cât și cel intestinal oferă o gamă complexă de enzime cu acțiune specifică. Leucin aminopeptidaza și protaminaza de origine pancreatică eliberează leucina și, respectiv, arginina din lanțurile polipeptidice catalizate deja de tripsină. O parte din enzimele care scindează acizii nucleici succesiv, în etape, se găsește în sucul pancreatic, în timp ce altă parte este localizată pe suprafața luminală a celulelor mucoasei intestinale. Astfel, nucleazele pancreatice și intestinale hidrolizează acizii nucleici desprinși din nucleoproteine de tripsină, degradându-i în nucleotide. La rândul lor, nucleotidazele continuă degradarea până la nucleozid și acid fosforic, iar nucleozidazele aduc nucleozidul la pentoze și baze purinice sau pirimidinice. Faptul că activitățile peptidazice ale celulelor epiteliale intestinale, atât cele din marginea „în perie", cât și cele intracitoplasmatice sunt crescute după rezecția parțială a ileonului și alterate în inaniție pare să constituie dovada existenței unei reglări de tip homeostazic a activității enzimatice enterocitare.

O categorie specială de proteine o reprezintă cele solvite în soluții hidrosaline (laptele, sângele etc.). Ingerarea proteinelor solubile este posibilă doar prin transformarea lor în complexe insolubile. În acest sens, pentru lapte, la adult, este importantă mai ales chimotripsina, în timp ce pentru sânge, tripsina. La sugar, unde aceste enzime se găsesc în cantitate mai modestă, pe de o parte, iar, pe de altă parte, cantitatea de lapte este relativ mare față de posibilitățile gastrice de înmagazinare, există labfermentul, cheagul sau presura, enzimă cu acțiune coagulantă a laptelui încă din stomac. Cazeinogenul solubil este transformat, prin faze intermediare, în prezența ionului de Ca^{2+}, în cazeinat, sub acțiunea catalitică a labfermentului, activ doar la pH acid (4,5–5,5). Coagulul format și rămas în stomac, floconos, din laptele matern, și în bloc, din laptele de vacă, cuprinde particule grăsoase, separându-se de lactoser, rapid trecut în intestin. În acest fel, proteinele laptelui sunt catalizate la sugar încă în stomac, oferindu-se, prin îndepărtarea lactoserului, posibilitatea ingestiei unei cantități mari de lapte.

La adult, aproximativ 50% din proteinele digerate provin din alimente, 25% din proteinele sucurilor digestive, iar restul de 25% din celule descuamate ale mucoasei.

Absorbția aminoacizilor și derivaților nucleotidici. După un prânz bogat în proteine, aminoacidemia crește rapid și intens în vena portă, ca rezultat al procesului de absorbție intestinală, ce are loc cu viteză crescută în duoden și jejun și mai lent în ileon.

Absorbția aminoacizilor cunoaște patru sisteme separate de transport prin epiteliul mucoasei intestinale, și anume: transportul aminoacizilor neutri, aminoacizilor bazici, transportul prolinei, hidroxiprolinei și glicinei și, în sfârșit, transportul aminoacizilor glutamic și aspartic. Există, de asemenea, un sistem de transport diferit pentru di- și tripeptide.

Absorbția aminoacizilor levogiri predomină, căci este cuplată cu transportul de Na^+ (analog glucozei), fiind facilitată de concentrațiile înalte ale acestui ion la suprafața celulelor epiteliale intestinale.

Transportul aminoacizilor dextrogiri, ca și al celor produși prin hidroliza intracelulară a di- și tripeptidelor acumulate în celulele mucoasei intestinale se realizează aparent prin difuziune pasivă în sângele portal. Doar foarte puține peptide sunt cunoscute ca având capacitatea de a pătrunde ca atare în circulația portală, cum sunt cele provenite din gelatină, în structura căreia intră prolina și hidroxiprolina, sau cele din alimentele ce conțin carnozină și anserină.

Bazele purinice și pirimidinice rezultate din hidroliza acizilor nucleici sunt absorbite prin transport activ. Aminoacizii din vena portă sunt reținuți îndeosebi de ficat, dar și de alte țesuturi, fiind utilizați în sintezele proteice. În ultimii ani a fost descrisă ca semnificativă și calea limfatică a absorbției aminoacizilor, cale care, șuntând ficatul, asigură aminoacidemia plasmatică și, deci, continuă aprovizionarea celulară cu elemente necesare sintezelor structurale (plastice) și funcționale. La sugari, absorbția este mult mai puțin discriminativă, datorită unei puternice pinocitoze la nivelul vilozităților, ceea ce permite transportul transmural al anticorpilor oferiți de mamă prin lapte; acest aspect pare să fie incriminat și în alergizările

posibile la alimentarea proteică timpurie (de exemplu, ouă). Odată cu maturizarea tubului digestiv, pinocitoza mucoasei intestinale diminuează, motiv pentru care crește toleranța la alimentația proteică. Absorbția proteinelor antigenice, în particular a proteinelor microbiene și virale, are loc în celulele criptelor mucoasei intestinale și în celulele „M", locusuri specializate ce se alătură țesutului limfoid intestinal (plăcile Payer), în care este trecut acest tip de proteine.

Din cantitatea totală a proteinelor ingerate, numai 2–5% scapă digestiei și absorbției. Aceste proteine, la rândul lor, constituie aproximativ 15% din proteinele ajunse în colon, la care se adaugă cele din plasma extravazată în lumenul intestinal, ca și cele provenite din celulele descuamate.

Proteinele din intestinul gros sunt descompuse prin putrefacție bacteriană, iar cele prezente în materiile fecale provin din celulele mucoasei segmentului terminal al colonului, precum și din bacterii.

9.2.6.3. Digestia și absorbția lipidelor

Digestia lipidelor. Acțiunea enzimatică asupra lipidelor începe la nivelul stomacului sub influența lipazei gastrice, dar efectul acesteia este minor și limitat doar la grăsimile emulsionate prin pregătirea alimentului (frișcă, maioneză, lapte).

Lipaza pancreatică, esteraza cea mai activă din tubul digestiv, separă lipidele neutre în acizi grași și glicerol, la un pH optim de 7–8, ionii de Ca^{2+} și Mg^{2+}, alături de cloruri, carbonați și bicarbonați de Na^+ și K^+ fiind activatori.

Caracteristica principală a acestei enzime este reprezentată de marea sa putere hidrolitică, exprimată chiar și asupra trigliceridelor cu lanț lung, insolubil în apă. Reacția are loc în etape, detașând succesiv trei legături lipidice. Enzima hidrolizează legăturile 1 și 3 ale trigliceridelor relativ ușor, în timp ce acțiunea pe legătura 2 are o rată încetinită. Rezultatul final al reacției de hidroliză este reprezentat de starea de echilibru dintre 80% acizi grași liberi, 10% fixați în di- și monogliceride, și 10% rămași neatacați în trigliceride. Asupra compușilor fosfolipidici și steranici acționează enzime specifice, de tipul lecitinazei, care descompune fosfoaminolipidele în acizi grași și glicerofosfat chimic hidrolizat. Emulsionarea lipidelor în intestinul subțire (proces fizic de scădere a tensiunii superficiale a acestora) apare prin acțiunea de detergent a sărurilor biliare, lecitinei și monogliceridelor.

Sărurile biliare singure sunt agenți slab emulsionanți, dar în prezența fosfolipidelor și a monogliceridelor se formează micelii. Acestea sunt agregate sferice de 3–10 µm diametru, ce asigură: solubilitatea gliceridelor, suprafață imensă oferită enzimelor hidrolizante prin sumarea suprafeței particulelor și transportul prin celulele mucoasei. Lipidele conținute în micelii sunt reprezentate, în general, de acizi grași, monogliceride și colesterol.

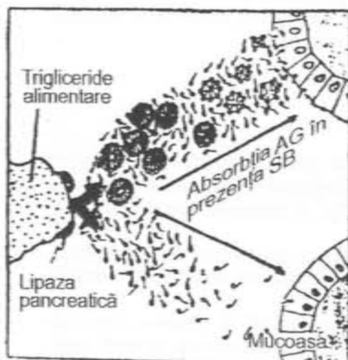


Fig. 9.41. Digestia și absorbția lipidelor

Cea mai mare parte a colesterolului alimentar se găsește sub formă esterificată. Asupra acestuia acționează colesterol esteraza pancreatică, eliberând colesterolul liber și acidul gras. Miceliile se deplasează în sensul gradientului de concentrație prin stratul de apă staționar din apropiere a marginii „în perie" a celulelor mucoase (fig. 9.41).

Aici, lipidele se desprind de micelii și realizează o soluție apoasă saturată cu lipide, în contact intim cu epiteliul absorbant intestinal, prin care se asigură etapa următoare, cea de transport prin celulele mucoasei. Acțiunea emulsionantă a sărurilor biliare (SB) se realizează nu numai prin reducerea tensiunii superficiale a picăturilor de lipide, ci și prin încărcătura lor electronegativă ce favorizează pătrunderea taurocolatului și glicocolatului în acizi grași (AG), înlesnind absorbția acestora (schimbarea sarcinii electrice crește solubilitatea lor, grăbind trecerea prin mucoasa intestinală).

Spre deosebire de mucoasa ileală, rata captării sărurilor biliare prin mucoasa jejunală este scăzută, acestea difuzând înapoi spre lumenul intestinal unde refac noi micelii.

Alterări ale secreției exocrine pancreatice, ca și scăderea pH-ului duodenal duc la steatoree (eliminare în materiile fecale de lipide neprelucrate chimic) prin insuficiența sau, respectiv, inhibarea lipazei pancreatice.

Absorbția lipidelor. Din grăsimile ingerate la un prânz moderat lipidic, 95% se absorb, iar 5% se elimină prin fecale, nedigerate; această cantitate mică eliminată este sporită cu lipidele din celulele descuamate și de lipidele din bacterii. Absorbția lipidelor are loc în cea mai mare parte în segmentul jejunal, dar o cantitate apreciabilă se poate absorbi și în ileon.

Monogliceridele, acizii grași și colesterolul din micelii intră în celulele mucoasei intestinale prin transport pasiv. Pătrunse în celula vilozității intestinale, monogliceridele sunt descompuse în acizi grași și glicerol.

Acizii grași sosiți ca atare din lumenul intestinal sau cei rezultați din scindarea intracelulară a monogliceridelor vor fi trecuți în circulația generală în mod diferit, funcție de lungimea lanțului de atomi de carbon ce intră în compunerea acestora. Astfel, acizii grași cu până la 12 atomi de carbon vor fi transportați rapid spre sângele portal sub formă liberă, cale pe care vor ajunge în continuare la ficat, unde vor fi metabolizați. Acizii grași cu mai mult de 12 atomi de carbon sunt întrebuințați la resinteza intracelulară de trigliceride, în care caz sunt reesterificați în reticulul endoplasmatic și transportați pe cale limfatică. Majoritatea grăsimilor din alimentație conțin acizi grași cu 16–18 atomi de carbon, ceea ce are ca urmare predominarea absorbției de lipide pe cale limfatică. Monogliceridele și digliceridele scăpate hidrolizei intraluminale sau intracitoplasmatice vor fi utilizate la sinteza intracelulară de lipide. O mică parte din trigliceridele ce se află în lumenul intestinal poate trece în interiorul celulelor mucoasei intestinale chiar sub această formă, prin mecanismul de pinocitoză.

Transportul intracelular al lipidelor. Trecerea grăsimilor și intensa activitate intracelulară postprandială sunt reprezentate printr-o serie de aspecte microscopice caracteristice ce au loc în epiteliul intestinal.

Astfel, pe măsura absorbției, celulele apicale ale vârfurilor vilozităților conțin mai multă grăsime decât restul celulelor, grăsimi ce rămân un timp localizate în zona supranucleară. Într-o fază ulterioară, mici particule distincte de grăsime apar în reticulul endoplasmatic, iar microzomii care provin din reticul conțin enzime ce resintetizează trigliceridele, astfel că picăturile de grăsime depozitate în reticul sunt probabil lipide nou sintetizate de către acestea.

În plus, în citoplasmă se găsesc particule neregulate de grăsime (provenite probabil din reticulul endoplasmatic), ce sunt înconjurate de un înveliș membranos care conține fosfolipide. Aceste picături de grăsime se detașează și se reunesc sub membrana bazală a epiteliului.

Sinteza intracelulară de lipide. Așa după cum s-a arătat anterior, acizii grași cu lanț lung, mono- și digliceridele nehidrolizate sunt resintetizate în trigliceride și fosfolipide înainte de a părăsi celulele enterocitare pentru a pătrunde în limfă. Odată absorbite în enterocit, monogliceridele, scăpate acțiunii hidrolitice intestinale, sunt parțial scindate în acizi grași liberi și glicerol. Lipaza intracelulară ce operează această hidroliză acționează și asupra digliceridelor.

Procesul de resintetizare începe odată cu ajungerea acizilor grași la nivelul reticulului endoplasmatic neted, unde sunt activați prin cuplarea cu coenzima A. Cuplarea necesită consum de energie preluată din ATP, reacție catalizată de o kinază în prezența ionului de magneziu. Se formează complexul acid gras-CoA (AG-CoA). Acesta reacționează cu glicerolul (*via* alfa-glicerofosfat), provenit din metabolismul intermediar al glucozei celulei intestinale, formând un monoglicerid. De altfel, în perioadele alimentare, când există o disponibilitate de glucoză, rata sintezei de trigliceride crește.

Glicerina rezultată din hidroliza lipidelor este puțin utilizată în acest proces. Ea poate participa în reacție cu condiția fosforilării prealabile în prezența glicerokinazei, enzimă de care mucoasa intestinală dispune în cantități mici. Glicerolul nefosforilat este transportat rapid prin circulația portală la ficat, unde participarea sa la procesul de sinteză a lipidelor este importantă. O altă parte din glicerolul eliberat prin hidroliza trigiceridelor în cavitatea intestinală este oxidată de către CO_2 în celulele mucoasei sau va fi transformată în glicogen.

Monogliceridul sintetizat în celula mucoasei intestinale reacționează cu mono- sau digliceridele intracitoplasmatice, rezultând trigliceride (fig. 9.42).

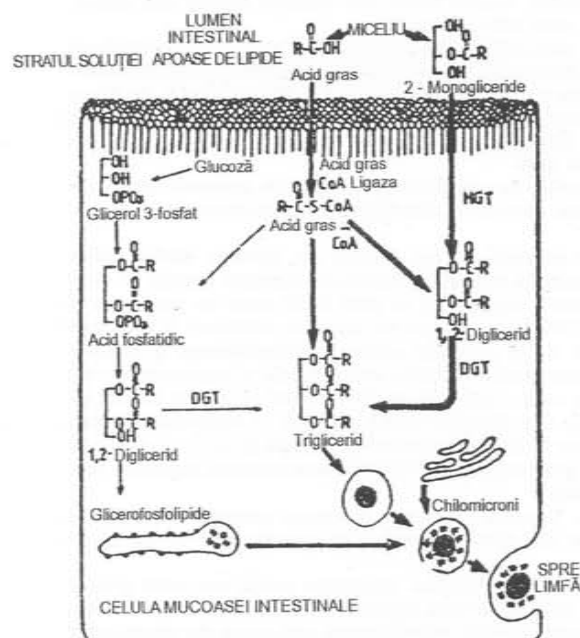


Fig. 9.42. Absorbția și sinteza de lipide la nivelul celulelor mucoasei intestinului subțire. MGT, monoglicerid acetiltransferaza. DGT, diacilglicerol transferaza.

Acetil CoA poate, de asemenea, reacționa cu alfa-glicerofosfatul pentru a forma acidul lizofosfatidic, care, la rândul său, se poate combina cu citidina pentru a deveni fosfolipid sau poate pierde fosfatul și deveni un digliceride. Picăturile de trigliceride nou-formate sunt trecute apoi în reticulul endoplasmatic rugos și aparatul Golgi, unde sunt învelite cu beta-lipoproteine, colesterol și fosfolipide, realizând particule numite chilomicroni, cu un diametru de 0,1–0,5 μm.

Chilomicronii astfel formați vor fi eliminați prin exocitoză la nivelul zonei laterale și bazale a celulelor, în spațiile interstițiale și, de aici, în vasele limfatice. Sărurile biliare conjugate (taurocolatul și glicocolatul) stimulează esterificarea intracelulară a acizilor grași.

În cursul absorbției grăsimilor, fosfolipidele din mucoasa intestinală traversează activ ciclul lor metabolic de sinteză, astfel încât concentrația acestora rămâne constantă, în pofida consumului intens din procesul de formare a chilomicronilor.

După ingestia de ^{32}P simultan cu un triglicerid, activitatea specifică a fosfolipidelor din mucoasă crește rapid. Maximum de concentrație a ^{32}P în fosfolipide este atins la patru ore după ingestie, dar diferiții acizi grași sunt încorporați în fosfolipide și trigliceride în proporții diferite. Acidul stearic pătrunde în fosfolipide mai rapid decât acizii palmitic și miristic.

Nu este necesar ca acizii să fie încorporați în fosfolipide ca o etapă intermediară a absorbției.

Sinteza intracelulară de fosfolipide face parte din procesele prin care picăturile de grăsime se înconjură de înveliș.

Absorbția colesterolului. Colesterolul, mai ales cel de origine animală, se absoarbe în prezența bilei, acizilor grași și a sucului pancreatic, în cantitate mare; forma de absorbție este de chilomicroni, pe cale limfatică. Absorbția colesterolului diminuează mult la o alimentație cu grăsimi vegetale (ulei de soia), pe baza competitivității sale cu transportul acizilor grași nesaturați.

Colesterolul este absorbit de subiectul uman adult cu un debit de aproximativ 10 ml/kg/24 de ore. La o ingestie de 10–20 de ouă, absorbția de colesterol se dublează.

Studii cu trasor radioactiv ^{14}C au arătat că limita superioară a concentrației colesterolului în circulația limfatică, în caz de ingerare a unei mari cantități din acesta, apare la om la nouă ore după ingestie, în timp ce *pic*-ul de absorbție a grăsimilor în enterocit este pus în evidență cu trei ore mai devreme (absorbție rapidă cu eliminare lentă în limfă).

Colesterolul din cavitatea intestinală provine din două surse, în afara celei alimentare: secreția biliară, ce aduce la un subiect adult 1–2 g/zi, și colesterolul prezent în celulele mucoase intestinale descuamate (în jur de 0,25–0,40 g/zi).

Colesterolul din intestin este amestecat cu săruri biliare, grăsimi și colesterol esterază prezentă în sucul pancreatic. Cea mai mare parte din colesterolul esterificat este hidrolizată înainte de a fi încorporată în micelii.

Capacitatea diferită a sterolilor de a forma micelii explică probabil selectivitatea lor de absorbție; de exemplu, ergosterolul, care este slab absorbit, nu formează micelii la fel de rapid cum face colesterolul. În absența bilei nu se produce absorbția de colesterol. Absorbția simultană de grăsimi exogene nu este neapărat necesară pentru absorbția colesterolului.

Astfel, colesterolul ingerat într-un regim alimentar fără grăsimi poate fi absorbit, probabil, pentru că grăsimile endogene, ce sunt suficiente pentru formarea miceliilor, se găsesc permanent prezente în conținutul intestinal.

Așa cum s-a arătat, mare parte sau chiar totalitatea colesterolului esterificat este hidrolizată de colesterol esteraza pancreatică înainte de a fi absorbită. Cu cât esterii colesterolului ingerat sunt hidrolizați mai rapid de către esterază, cu atât ei sunt absorbiți mai rapid.

Esterii de colesterol complet rezistenți la hidroliză sunt absorbiți.

Odată absorbit în celulele mucoase ale duodenului și jejunului superior, colesterolul se amestecă cu fondul comun de colesterol al mucoasei acestora.

Cu ^{14}C s-a constatat că el rămâne decelabil în fondul comun de colesterol al mucoasei timp de 48–72 de ore, iar declinul activității specifice a fondului comun de colesterol la șobolanul nemâncat arată un ciclu metabolic cu durata de 24 de ore. La subiectul *à jeun,* ciclul metabolic rezultă din transferul neîntrerupt de colesterol intracelular în limfă, din înlocuirea sa continuă prin neosinteză în celulele mucoase și prin absorbția colesterolului din bilă. În fiecare zi, 1–3 g de colesterol de toate proveniențele sunt conduse din tractul intestinal în limfă, iar colesterolul ingerat este diluat în colesterolul circulant.

Cu cât există o fracție mai importantă de colesterol liber, cu atât procesul de esterificare în celule se intensifică, astfel că o cantitate egală sau de 2/3 din colesterolul chilomicronilor limfei este esterificată de acizii grași intracelulari. Absorbția unor steroli ingerați este dependentă de structura lor: cu cât este mai lipoidică, absorbția este mai mare, sau cu cât cantitatea absorbită este mai polarizată și hidrosolubilă, cu atât absorbția este mai redusă. Administrarea de steroli blochează absorbția de colesterol, astfel că în reziduul fecal cantitatea de colesterol eliminat crește, iar cantitatea de colesterol biliar scade.

9.2.6.4. Absorbția vitaminelor

Vitaminele hidrosolubile se absorb ușor, probabil prin pinocitoză, în partea superioară a intestinului subțire, cu excepția vitaminei B_{12}, care se absoarbe preponderent în ileon împreună cu factorul intrinsec. La rândul lor, vitaminele liposolubile sunt dependente de absorbția lipidelor și presupun funcția intactă a pancreasului și bilei.

Carotenul și vitamina K, care sunt liposolubile, pot fi absorbite numai când există bilă în intestin. Absorbția lor, ca și a vitaminei E, este facilitată de absorbția simultană de mici cantități de grăsime, probabil pentru că aceste vitamine sunt dizolvate în micelii.

Vitamina A se absoarbe în lipsa bilei. Absorbția vitaminei D este favorizată de grăsime. Derivații sterolici, testosteronul, cortizonul, acetatul de cortizon și corticosterolul nu sunt transportați în limfă după absorbție, ci pătrund în circulație pe calea sângelui portal.

9.2.6.5. Absorbția apei și a electroliților

Aportul exogen de apă este în medie de 2 000 ml/zi, aport obligatoriu, deoarece apa intră în compoziția chimică a mediului de viață al celulelor. Absorbția apei are loc la nivelul intestinului subțire și al colonului, în 24 de ore absorbindu-se circa 9 litri de apă, din care aproximativ 7 litri provin din sucurile digestive (salivă, suc gastric, suc pancreatic, bilă, suc intestinal). Din întreaga cantitate de apă care ajunge la nivelul intestinului subțire cea mai mare parte se absoarbe la acest nivel (aproximativ 8,5 litri), iar restul trece prin valvula ileo-cecală în colon, unde se absorb 800-900 ml apă. Materiile fecale conțin cca 100–200 ml apă (fig. 9.43). Apa difuzează rapid la nivelul enterocitelor, rata de difuzie și sensul în care se realizează acest proces sunt determinate de diferența de osmolaritate între lumenul intestinal și plasmă. Cu alte cuvinte procesul de difuzie a apei la nivelul intestinului subțire depinde de capacitatea mucoasei intestinale de a controla osmolaritatea conținutului intestinal; mecanismele care stau la baza controlului acestui parametru sunt: absorbția de NaCl; influența compușilor osmotic activi din lumenul intestinal și secreția de K^+ și/sau Cl^- și HCO_3^- de către epiteliul intestinal.

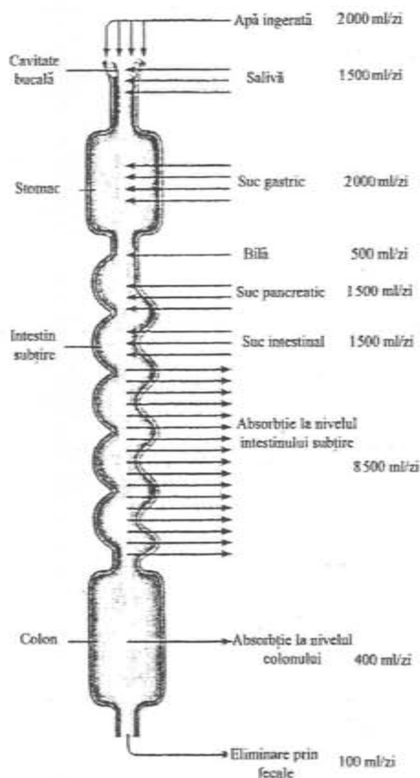


Fig. 9.43. Debitul schimburilor lichidiene prin peretele tubului digestiv: valori zilnice aproximative.

Apa traversează pasiv în ambele direcții mucoasa intestinelor subțire și gros în funcție de gradientul osmotic.

Na^+ este transportat pasiv și prin difuziune, înăuntrul sau în afara celulei, în funcție de gradientul de concentrație, dar și activ, în lumenul intestinal, prin pompa ce pare a fi localizată pe pereții laterali și bazali ai celulelor. S-a mai constatat trecerea acestui ion și prin mecanismul *„solvent-drag"*.

Transportul Na^+ intestinal este cuplat cu cel al glucozei, prezența acesteia favorizând resorbția Na^+ și invers, ceea ce constituie baza fiziologică a tratamentului cu soluții de NaCl și glucoză în pierderile de apă și sodiu. Osmolaritatea conținutului duodenal poate fi hipertonică sau hipotonică, depinzând de alimentele ingerate, dar, în jejun, osmolaritatea chilului intestinal, indiferent de alimentație, este adusă la nivel plasmatic. În felul acesta, absorbția elementelor obligă și apa să treacă spre interstițiu, conservând osmolaritatea intraluminală.

K^+ se secretă în cea mai mare parte prin difuziune. Mișcarea netă a K^+ este proporțională cu gradientul electric dintre sânge și lumenul intestinal. În jejun, diferența de potențial pentru K^+ este de 5 mV (lumenul este negativ față de sânge), în ileon de 25 mV și în colon de 50 mV.

Ca urmare, K^+ va fi din ce în ce mai puternic atras spre segmentele digestive în ordinea enumerată, astfel încât concentrarea sa pe baza difuziunii simple și singulare va fi de 6 mEq/l în jejun, aproximativ 13 mEq/l în ileon și 30 mEq/l în colon. Această distribuție explică de ce scăderea lichidului ileal și a celui colonic în diareele cronice poate duce la hipokaliemie.

Cl^- și HCO_3^-: în ileon și colon Cl^- este resorbit activ în raport de 1:1 la schimb cu HCO_3^-, care tinde să crească alcalinitatea conținutului intestinal.

9.2.6.6. Absorbția mineralelor

În mod obișnuit, între 30 și 80% din *calciul* alimentar solubil (ionic) este absorbit în funcție nu de concentrația sa în lumen, ci de nevoile momentane ale organismului. Transportul activ al calciului în afara lumenului intestinal are loc în segmentul superior al intestinului subțire, unde poate fi absorbit și prin difuziune pasivă.

În favoarea absorbției intervine energic 1,25 - dihidroxicolecalciferolul (metabolit al vitaminei D), care induce sinteza proteinei ce leagă calciul în celulele mucoasei.

Rata producerii acestui metabolit este crescută când calciul plasmatic este scăzut și redusă când calciul este crescut.

În acest mod, absorbția Ca este ajustată la necesitățile organismului. Transportul Ca este favorizat și de alte substanțe (lactoza, proteine) și inhibat de fosfați și oxalați din cauză că acești ioni formează săruri insolubile cu Ca.

Absorbția magneziului este și ea dependentă de prezența proteinelor.

Absorbția fierului: din cantitatea totală de Fe ingerat se absorb 3–5%. Fe alimentar se găsește sub formă trivalentă, iar pentru a fi absorbit el este redus în stomac (în prezența HCl) în Fe bivalent. Acidul ascorbic și alte substanțe reductoare facilitează această conversie. Alt factor modulator este acidul fitic din cereale, care frânează absorbția Fe, întrucât formează compuși insolubili cu acesta (fitați), la fel fosfații și oxalații. Sucul pancreatic inhibă, de asemenea, absorbția fierului.

Fe se absoarbe activ îndeosebi în segmentele duodenal și jejunal ale intestinului (fig. 9.44). Cea mai mare parte din Fe se transformă prin legarea în celulele intestinale de o proteină, apoferitină, formându-se cuplul numit feritină, prezentă în toate țesuturile. Molecula de feritină poate conține 4 000 de atomi de Fe și reprezintă forma principală de depozit al Fe în țesuturi, alături de hemosiderină, o proteină granulară complexă. În plasmă, Fe se află și sub formă legată de beta$_1$-globulină, numită transferină sau siderofilină.

În organism, Fe se găsește în cantitate de 70% în hemoglobină, 3% în mioglobină și restul în feritină, acesta din urmă în echilibru cu Fe plasmatic.

Pierderile de Fe din organism se datoresc eliminării Fe odată cu descuamarea celulelor epiteliale intestinale la sfârșitul ciclului lor de viață și trecerii acestuia în materiile fecale.

În încărcarea cu Fe, depozitarea acestuia crește și absorbția scade, mucoasa având capacitatea de a se proteja față de ingestia crescută de Fe prin scăderea transportului.

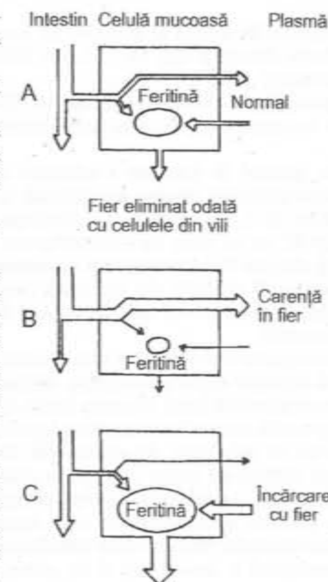


Fig. 9.44. A: Controlul absorbției fierului în celulele mucoasei intestinale. Grosimea săgeților este proporțională cu conținutul în fier al fiecărei căi parcurse. Diametrul ovalului este funcție de cantitatea de feritină depozitată. *B:* Depozitul de feritină scade în carența de fier, în timp ce cantitatea absorbită în sânge crește. *C:* Cantitatea de feritină în celulele mucoasei intestinale este crescută în încărcarea cu fier, ceea ce determină absorbția scăzută a fierului.

9.2.6.7. Absorbția sărurilor biliare

În porțiunea superioară a intestinului subțire, sărurile biliare nu sunt absorbite, ele fiind necesare digestiei și absorbției grăsimilor în părțile superioară și mijlocie ale intestinului, în schimb, ele vor fi absorbite în ileonul distal înainte de trecerea chimului în colon.

Absorbția sărurilor biliare se face prin mecanisme active și este mediată de transportori.

După absorbţie, sărurile biliare sunt resecretate în bilă de către ficat şi returnate în duoden (circuitul entero-hepato-enteric). Ocazional, o parte din sărurile biliare neabsorbite este evacuată în colon, unde poate determina stări diareice datorită efectului iritant pe care acestea îl au asupra mucoasei (efect de detergent).

9.2.6.8. Absorbţia şi excreţia prin colon

Colonul primeşte în fiecare zi 400–500 ml de chim din ileon. Lichidul recoltat prin ileostomie este aproximativ izotonic şi conţine apă, Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-, Ca^{2+}. Ionul bicarbonic determină pH-ul alcalin al lichidului din intestinul gros.

Colonul absoarbe un volum net de apă de 300–400 ml/24 de ore, o cantitate cu mult mai puţin importantă decât cea transportată de către intestinul subţire (8 000 ml/zi), iar prin materiile fecale se elimină 200 ml apă/zi.

Capacitatea maximă de absorbţie a colonului este de 2 450 ml în 24 de ore.

Osmolaritatea lichidului rămâne neschimbată la trecerea prin colon, dar există o absorbţie activă de Na^+, având un debit de 0,28 mEq/min, şi o absorbţie de clor, având un debit de 0,39 mEq/min. Mucoasa secretă în schimb K^+, cu un debit de 0,031 mEq/min, şi bicarbonat, cu un debit de 0,18 mEq/min.

Se constată că toate fluxurile sunt mai importante în partea stângă decât în partea dreaptă a colonului. O cantitate de apă egală cu 0,3% din apa totală corporală este conţinută în colon în fiecare moment, iar pierderile cotidiene uzuale de 5–10 mEq de sodiu şi de 6–20 mEq de potasiu sunt neglijabile în bilanţul de săruri ale organismului.

Capacitatea absorbtivă a colonului este folosită pentru administrarea unor medicamente, îndeosebi la copii; sunt astfel absorbite rapid anestezicele, sedativele, tranchilizantele şi steroizii.

Aldosteronul şi sodiul fecal. Excreţia fecală de sodiu la omul normal poate fi cercetată experimental prin creşterea volumului extracelular cu ajutorul perfuziei intravenoase a unei soluţii izotonice de NaCl. Se constată că secreţia de aldosteron din suprarenale diminuează, iar excreţia fecală de Na creşte. Un efect invers apare după depleţia de sodiu: secreţia de aldosteron creşte, iar sodiul fecal diminuează.

La om, contribuţia colonului la bilanţul energetic general prin absorbţia substanţelor nutritive este slabă (absorbţia glucozei şi aminoacizilor este discutabilă). Se menţionează, în schimb, că nutrimentele sintetizate de flora colonului sunt absorbite (riboflavina, acidul nicotinic, biotina, acidul folic). Aceasta face ca timpul de protrombină la nou-născuţi să fie adesea alungit în primele zile de viaţă, când flora intestinală normală care aduce mai târziu vitamina K nu este încă funcţională.

9.2.6.9. Alte căi de absorbţie ale organismului

La nivelul tubului digestiv există şi alte regiuni, în afara intestinului subţire, unde capacitatea de absorbţie este maximă şi care prezintă proprietăţi absorbtive, dar de mică intensitate.

Astfel, prin mucoasa cavităţii bucale pot pătrunde o serie de substanţe medicamentoase, ca, de exemplu: nitroglicerina, constituind chiar calea de elecţie în administrarea terapeutică, sau substanţe toxice (săruri ale acidului cianhidric).

La nivelul stomacului, celulele mucoasei gastrice au o structură necorespunzătoare funcţiei de absorbţie, totuşi trec apa, unii electroliţi, unele substanţe liposolubile. Trecerea apei se face în ambele direcţii, fenomen care la acest etaj digestiv nu se realizează pe bază de gradienţi osmotici, dovadă fiind faptul că soluţiile hiper- şi hipotonice se evacuează din stomac înainte de izotonizare.

Prin mucoasa gastrică difuzează mai uşor soluţiile liposolubile. Un exemplu caracteristic în această privinţă îl constituie etanolul, a cărui absorbţie este direct proporţională cu concentraţia. Se absorb, de asemenea, acizii şi bazele organice, sub formă neionizată şi liposolubilă, de exemplu, acizii: acetilsalicilic, acetic, propionic, butiric.

Unele medicamente trec prin mucoasa stomacului mai rapid (de exemplu, cofeina) sau mai lent (de exemplu, barbitalul), în funcţie de solubilitatea în lipide.

În căile biliare este prezentă absorbţia apei şi parţial a pigmenţilor şi sărurilor biliare, iar prin mucoasa rectală se face trecerea unor substanţe medicamentoase administrate sub formă de clisme sau supozitoare.

Într-un sens mai larg, absorbţia se realizează şi pe căi nedigestive. Astfel, sunt cunoscute: absorbţia peritoneală (experimental, anestezice), prin mucoasa conjunctivală (medicamente ca: atropina, adrenalina, pilocarpina), prin căile respiratorii (aerosoli), prin mucoasa vaginală (medicamente sub formă de ovule), absorbţia cutanată [pătrunderea de substanţe volatile (de exemplu, salicilatul de Na) sau substanţe solvite în grăsimi (de exemplu, unguente mercuriale), precum şi prin căile subcutanată şi intramusculară.

10. METABOLISMUL INTERMEDIAR ŞI ENERGETIC

Majoritatea alimentelor ingerate, prelucrate şi degradate la nivel gastro-intestinal până la stadiul de nutrimente asimilabile, este absorbită şi transportată pe cale sanguină la nivelul ţesuturilor şi organelor, pentru a asigura substratul energetic al diverselor manifestări vitale.

Înainte de a ajunge la ţesuturile beneficiare, acestea suferă importante transformări la nivelul ficatului.

10.1. FUNCŢIILE METABOLICE ALE FICATULUI

În afara funcţiilor sale de rezervor sanguin şi de organ secretor de bilă necesară digestiei intestinale, ficatul deţine un rol determinant în realizarea proceselor metabolice de sinteză, degradare sau stocare a substanţelor organice şi anorganice absorbite de la nivelul intestinal. El reţine, metabolizează sau sintetizează numeroase substanţe utile reacţiilor biochimice locale şi generale, transferând substraturi şi energie de la un sistem metabolic la altul, pentru a asigura normalitatea unor constante ale mediului intern şi adaptarea acestora la necesităţile variabile ale organismului, îndeplinind rolul unui veritabil laborator central, ficatul intervine atât în metabolismul hidrocarbonatelor, lipidelor şi proteinelor, cât şi în neutralizarea substanţelor toxice de origine endogenă sau exogenă.

Metabolismul hidrocarbonatelor este influenţat pe mai multe căi la nivel hepatic, începând cu depunerea glicogenului şi conversia galactozei şi fructozei în glucoză şi sfârşind cu gluconeogeneza şi formarea diverşilor compuşi de metabolism intermediar. Ficatul este deosebit de important pentru menţinerea concentraţiei normale a glucozei sanguine. Depunerea glucozei sub formă de glicogen în ficat asigură atât îndepărtarea excesului de glucoză din sânge, cât şi restabilirea echilibrului glicemic când concentraţia acesteia scade sub valorile normale. Ficatul îndeplineşte astfel rolul unui adevărat sistem tampon al echilibrului glicemic. Gluconeogeneza hepatică este, de asemenea, implicată în menţinerea concentraţiei normale a glucozei din sânge. Ea devine eficientă numai când conţinutul în glucoză al sângelui începe să coboare sub valorile normale. În aceste cazuri, o parte din aminoacizii circulanţi se converteşte în glucoză, în vederea restabilirii echilibrului glicemic.

Metabolismul lipidelor, deşi are loc în aproape toate celulele corpului uman, unele aspecte particulare apar mai ales în ficat. Specifice funcţiilor hepatice sunt ritmul foarte ridicat al beta-oxidării acizilor graşi şi sinteza unor mari cantităţi de colesterol, fosfolipide şi lipoproteine, precum şi conversia hidrocarbonatelor şi proteinelor în grăsimi.

Pentru a elibera energie, grăsimile neutre sunt mai întâi scindate în glicerol şi acizi graşi, care, la rândul lor, vor fi transformaţi prin beta-oxidare în acid acetoacetic şi acetil coenzima A. Aceasta intră în ciclul acizilor tricarboxilici, eliberând mari cantităţi de energie. Beta-oxidarea este deosebit de intensă şi rapidă în ficat. La rândul său, colesterolul sintetizat la nivel hepatic este convertit în proporţie de 80% în săruri biliare şi secretat în bilă. Fosfolipidele sunt, de asemenea, sintetizate în ficat şi transportate de către lipoproteine pe cale sanguină, ca şi restul de colesterol, la diversele ţesuturi şi organe. Atât fosfolipidele, cât şi colesterolul sunt utilizate la nivelul celular, intrând în structura membranelor, organitelor şi substanţelor chimice care asigură funcţiile celulare. Grăsimile sintetizate la nivel hepatic din hidrocarbonate sunt preluate şi transportate pentru a fi depozitate în ţesutul adipos, în vederea utilizării lor ulterioare.

Metabolismul proteinelor este şi mai dependent de participarea ficatului decât cel al hidrocarbonatelor şi lipidelor. Dacă unele procese de metabolizare a glucidelor şi lipidelor la nivel hepatic pot lipsi, supravieţuirea nu este posibilă fără participarea ficatului la asigurarea metabolismului proteic. Principalele funcţii ale ficatului în metabolizarea proteinelor sunt: dezaminarea aminoacizilor, transformarea amoniacului în uree, sinteza proteinelor plasmatice şi interconversiunea dintre anumiţi aminoacizi şi alţi produşi de metabolism intermediar.

Dezaminarea aminoacizilor este necesară înainte ca aceştia să fie folosiţi în scop energetic sau convertiţi în hidrocarbonate şi lipide. Pe de altă parte, ficatul îndepărtează amoniacul toxic din umorile organismului. Insuficienţa funcţiei ureogene a ficatului determină fenomenele de intoxicaţie nervoasă progresivă caracteristice comei hepatice. Pe de altă parte, toate proteinele plasmatice, cu excepţia unei mici părţi de gamma-globuline, sunt sintetizate la nivelul celulelor hepatice. Aproximativ 90% din proteinele existente în plasmă sunt de origine hepatică. Excepţie fac doar anticorpii formaţi la nivelul ţesutului limfatic. Cantitatea de proteine plasmatice sintetizată zilnic de celulele hepatice variază între 15 şi 50 g. Pierderile mari de proteine sunt urmate de mitoza rapidă a celulelor hepatice şi de intensificarea sintezei proteice, în vederea restabilirii concentraţiei plasmatice normale. Ficatul posedă o mare capacitate de a sintetiza aminoacizii neesenţiali din cetoacizi prin transaminare şi, invers, pentru a asigura formarea de glucide din proteine.

Dintre celelalte funcţii hepatice cu consecinţe metabolice şi funcţionale generale, fac parte depozitarea vitaminelor A, D şi B_{12}, stocarea fierului sub formă combinată cu apoferitină hepatică, sinteza principalilor factori de coagulare a sângelui, precum şi inactivarea sau excreţia pe cale biliară a unor hormoni, droguri şi substanţe toxice. Rolul ficatului în sinteza pigmenţilor şi sărurilor biliare a fost prezentat la capitolul de fiziologie a digestiei intestinale.

10.2. REACŢII ENERGOGENE CELULARE

La baza tuturor formelor de activitate a materiei vii stau procese metabolice de transformare şi degradare a principiilor alimentare (glucide, lipide, proteine), în vederea eliberării energiei lor potenţiale şi utilizării în scop energetic, plastic sau funcţional. Ajunse la nivel celular sub formă de monozaharide (glucoză, fructoză şi galactoză), acizi graşi şi aminoacizi, acestea sunt oxidate în prezenţa oxigenului, eliberând mari cantităţi de energie liberă şi stocată în legăturile macroergice ale ATP. Acesta este un nucleotid compus din adenină, riboză şi trei radicali fosfat. Ultimii doi radicali sunt uniţi cu restul moleculei prin legături fosfat înalt energetice (fig. 10.1).

Fiecare din aceste legături conţine aproximativ 7 300–8 000 de calorii/mol de ATP în condiţii standard şi 12 000 de calorii în condiţii fiziologice, ceea ce reprezintă mult mai mult decât energia stocată în orice alt compus organic. Cum legăturile fosfat înalt energetice ale ATP sunt foarte labile, scindarea lor în ADP şi acid fosforic se realizează instantaneu, ori de câte ori nevoile energetice celulare o impun. ADP rezultat se recombină ulterior cu acidul fosforic, în prezenţa energiei nou-formate în celulă, pentru a reface ATP şi relua ciclul reacţiilor energogene celulare. Pentru acest motiv, ATP a fost denumit „moneda energetică curentă" a celulei, capabilă de scindare şi refacere continuă, cu rol de principal carburant celular. Când combustia principiilor alimentare are loc în afara organismului, în prezenţa oxigenului pur, energia potenţială a acestora se eliberează numai sub formă de energie calorică. În condiţiile organismelor vii, reacţiile oxidative celulare se produc la nivelul mitocondrial sub

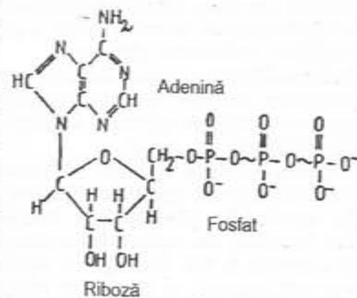
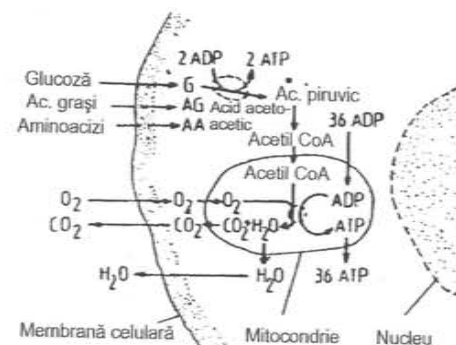


Fig. 10.1. Structura chimică a ATP.

Fig. 10.2. Formarea ATP în celulă.



influenţa unor enzime specifice, dând naştere la mari cantităţi de ATP şi căldură. Energia calorică liberă rezultată din degradarea principiilor alimentare sau scindarea ATP se exprimă în calorii pe mol şi grame de substanţă. De exemplu, unitatea de energie eliberată în urma oxidării unui mol de glucoză (180 g glucoză) este de 686 de calorii. Transferul energiei din substanţele alimentare în ATP se realizează prin reacţii cuplate de oxido-reducere şi fosforilare oxidativă cu randament de 30–40%, restul de 50—60% din energie transformându-se în căldură. Aşadar, numai o fracţie din energia chimică potenţială a nutrimentelor se depune în legăturile fosfatice ale ATP.

Prezenţa oxigenului creşte considerabil randamentul reacţiilor oxido-reductoare formatoare de ATP. Ca principal depozitar intracelular de energie, ATP se formează în cantităţi mici (sub 65%) sub influenţa enzimelor glicolitice din citoplasmă, fără participarea oxigenului. Cea mai mare parte se sintetizează însă în mitocondrii în condiţii aerobe. La acest nivel sunt convertiţi în acetil coenzima A atât acidul piruvic rezultat din degradarea citoplasmatică (anaerobă) a glucozei, cât şi acizii graşi şi o mare parte din aminoacizi.

La rândul său, acetil coenzima A este scindată progresiv de reacţiile chimice în lanţ ale ciclului Krebs (ciclul acidului citric) până la stadiul de produşi intermediari, atomi de hidrogen şi bioxid de carbon, cu ajutorul enzimelor oxidative de la nivelul crestelor mitocondriale. Energia rezultată din combinarea hidrogenului cu oxigenul activează ATP sintetaza şi fosforilarea ADP. ATP rezultat este distribuit apoi atât în citoplasmă, cât şi în nucleoplasmă, pentru a energiza funcţiile celulare.

Procesele chimice ale formării predominante de ATP în mitocondrii pe seama energiei extrase din principalele nutrimente (glucoză, acizi graşi şi aminoacizi) cu participarea obligatorie a oxigenului sunt ilustrate în figura 10.2.

Monozaharidele sunt singurele nutrimente a căror degradare eliberează mici cantităţi de energie în lipsa oxigenului.

În timp ce glicoliza aerobă dă naştere la 36 de molecule de ATP, degradarea anaerobă în acid piruvic, pentru fiecare mol de glucoză fără participarea oxigenului, se soldează cu formarea doar a două molecule de ATP. Când glicogenul este transformat în acid piruvic, fiecare moleculă de glucoză rezultată din depolimerizarea glicogenului dă naştere la trei molecule de ATP. Spre deosebire de glucoza liberă, a cărei intrare în celulă se realizează cu consumul unui mol de ATP, glucoza provenită din depolimerizarea glicogenului este deja fosforilată. De aici, randamentul energetic ceva mai mare al glicogenului şi, de aceea, sursa preferabilă de energie în condiţii anaerobe este reprezentată de depolimerizarea acestuia. Ca exemplu se poate da utilizarea energiei anaerobe din timpul hipoxiei acute produse de oprirea temporară a respiraţiei sau de efortul fizic maximal. În astfel de împrejurări este folosită într-un prim moment energia rezultată din scindarea ATP existent în celulele solicitate. Urmează apoi utilizarea energiei stocate în fosfocreatină şi a celei rezultate din depolimerizarea glicogenului, pentru ca, ulterior, să se consume ATP format în timpul reacţiilor oxidative. Din această cauză, conţinutul în glicogen scade în hipoxie, în timp ce acidul lactic creşte. În prezenţa oxigenului, reacţiile oxido-reductoare mitocondriale transformă 4/5 din acidul lactic în

glucoză, în vederea refacerii stocului de ATP celular, iar 1/5 este îndreptată direct în calea Krebs pentru acelaşi scop. Aceasta explică de ce, post-efort, organismul continuă să consume, o anumită perioadă de timp, cantităţi crescute de oxigen.

Comportându-se ca veritabile baterii energetice celulare, mitocondriile asigură biosinteza la aproximativ 95% din ATP format în celule. Prin energia eliberată, ATP contribuie la patru categorii de procese celulare: (1) transport membranar, (2) sinteză de compuşi chimici, (3) lucru mecanic şi (4) eliberare de căldură.

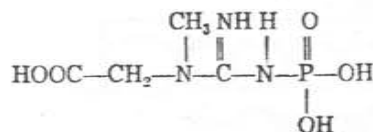
Transportul membranar utilizează cam 25% din energia furnizată de ATP pentru menţinerea principalelor gradiente electro-chimice celulare cu ajutorul pompelor active de Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, H^+, uraţi, fosfaţi şi alte substanţe biologic active. În cazul transportului activ tubular renal, consumul de ATP poate atinge 80% din stocul de nucleotid existent la nivel celular.

La rândul lor, sintezele de compuşi chimici privesc atât formarea de proteine ribozomale, cât şi biosinteza de purine, pirimidine, colesterol, fosfolipide etc. În general, sinteza oricărui compus chimic se realizează cu consum de energie. Acesta poate atinge 75% din ATP disponibil în cazul sintezei proteice din perioada de creştere.

Biosinteza unei singure molecule de proteină, de exemplu, necesită câteva sute de mii de molecule de ATP, dacă se are în vedere faptul că formarea fiecărei legături peptidice consumă energia rezultată din ruperea a trei legături fosfat înalt energetice. Mari cantităţi de ATP se consumă, de asemenea, pentru asigurarea substratului energetic al fenomenelor mecanice de contracţie musculară sau simplă mişcare. Consumul de ATP este direct proporţional cu intensitatea şi durata manifestărilor mecanice.

Ca principal proces de metabolism intermediar, ATP participă, aşadar, atât la extragerea şi stocarea energiei potenţiale din nutrimente, cât şi la reacţiile energogene necesare realizării diverselor manifestări fiziologice.

În afara ATP, depozitarea energiei celulare poate avea loc în legăturile fosfat ale fosfocreatinei. Aceasta se găseşte din abundenţă în celule, prezentând o legătură fosfatică înalt energetică, ce constituie aproximativ 8 500 de calorii *per* mol. Formula sa chimică este:



Fosfocreatina participă la transportul interşanjabil de energie, cu ATP. Când cantităţi disponibile de ATP se găsesc în celulă, o parte din energia acestuia este utilizată la sinteza fosfocreatinei, ca depozitar energetic. Când ATP este utilizat în exces, energia din fosfocreatină este transferată rapid la ATP şi, de la acesta, către sistemele funcţionale ale celulei. Astfel, se asigură concentraţia aproape constantă a ATP câtă vreme celula dispune de cantităţi suficiente de fosfocreatină ca depozitar al energiei celulare de rezervă. ATP împreună cu fosfocreatina formează un veritabil sistem „tampon" indispensabil asigurării nevoilor variabile de energie ale ţesuturilor şi organelor. În felul acesta, ATP poate oferi energia necesară sintezei şi creşterii, contracţiei musculare, secreţiilor glandulare, conducerii nervoase, absorbţiei active şi altor activităţi celulare.

10.3. METABOLISMUL HIDROCARBONATELOR

Înainte de a ajunge la stadiul de produşi finali furnizori de energie la nivel celular, nutrimentele suferă o serie de transformări enzimatice.

În cazul monozaharidelor reprezentate de glucoză, fructoză şi galactoză, ultimele două monozaharide sunt rapid convertite în glucoză după resorbţia intestinală, aşa încât doar mici cantităţi de fructoză şi galactoză pot fi găsite în sângele circulant. Glucoza devine astfel cale comună finală de transport şi utilizare a glucidelor

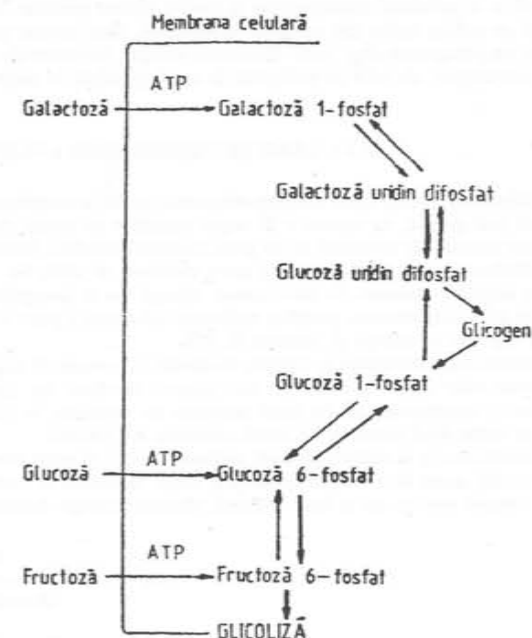


Fig. 10.3. Interconversia monozaharidelor în celulele hepatice.

la nivel celular. Ea reprezintă aproximativ 90–95% din monozaharidele sanguine. Fructoza este mai întâi fosforilată şi apoi convertită în glucoză atât în timpul difuziunii activate intestinale, cât şi la nivel hepatic. Galactoza este, de asemenea, supusă conversiunii hepatice până la stadiul de glucoză 6-fosfat (fig. 10.3).

Sub influenţa glucozo – 6-fosfatazei hepatice, glucoza 6-fosfat se poate transforma aproape integral în glucoză. Concentraţia în sânge este de 80–100 mg/dl, din care 2/3 în plasmă şi 1/3 în hematii. Lichidele intra- şi extracelulare prezintă concentraţii asemănătoare. Raportată la volumul diverselor spaţii lichidiene, glucoza în organismul uman se găseşte în cantitate totală de 50–55 g. În afară de glucoză, o mare parte din glucide se găseşte sub formă de glicogen, în ficat şi muşchi. Ca produs de polimerizare a glucozei, acesta deţine cam 5–8% din greutatea ficatului şi 1–3% din greutatea muşchilor, însumând 350–400 g. Conversia glucozei în granule de glicogen hepatic şi muscular se realizează sub influenţa unor enzime specifice glicogenezei, care o transformă rând pe rând în glucoză 6-fosfat, glucoză 1-fosfat, glucoză uridin difosfat şi glicogen. Cantităţi mici de glicogen se găsesc în aproape toate ţesuturile. Glicogenul hepatic şi muscular nu face parte însă din structura celulară, ci constituie forma de depozitare şi rezervă a glucozei, uşor eliberabilă mai ales în cazul celei de origine hepatică.

Glicogenoliza şi refacerea glucozei se realizează pe calea inversă a sintezei glicogenului. Acesta este depolimerizat prin fosforilare, catalizată de o fosforilază activată de către adrenalină sau glucagon. Într-un prim moment, cei doi hormoni hiperglicemianţi stimulează adenilat ciclaza membranară şi sinteza de cAMP, care, la rândul său, transformă fosforilaza inactivă în forma activă, glicogenolitică. Spre deosebire de adrenalină, care activează glicogenoliza atât hepatică, cât şi musculară, glucagonul stimulează numai glicogenoliza hepatică.

La rândul său, transportul în celulă al glucozei în vederea folosirii sale ca substrat energetic nu se realizează prin simplă difuziune membranară. Având o greutate moleculară de 180 daltoni, glucoza trece în

interiorul celulelor numai prin difuziune activată. Insulina facilitează transportul membranar atât al glucozei, cât şi al celorlalte mohozaharide la nivelul tuturor celulelor. După intrarea în celulă, glucoza se combină cu un radical fosfat sub influenţa hexokinazei, dând naştere glucozo 6-fosfatului, ca prim factor al reacţiilor de glicogeneză (fig. 10.4). Eliberarea energiei din molecula de glucoză şi preluarea ei de către legăturile macroergice ale ATP se realizează în cazul glicolizei în trepte cu ajutorul enzimelor glicolitice.

10.3.1. CĂILE DE CATABOLIZARE A GLUCOZEI

Glicoliza, denumită şi calea Embden-Meyerhof, constă în transformarea moleculei de glucoză în două molecule de acid piruvic, ca urmare a 10 trepte succesive de reacţii chimice (fig. 10.5).

Fiecare treaptă este catalizată de cel puţin o enzimă specifică. Randamentul energetic al glicolizei este redus, soldându-se cu formarea a numai patru molecule de ATP, din care două sunt consumate pentru fosforilarea iniţială a glucozei. În felul acesta, câştigul net al întregului proces de glicoliză este de două molecule de ATP. Concomitent, glicoliza realizează eliberarea a patru atomi de hidrogen, ce vor fi oxidaţi ulterior cu degajare de energie şi formare de ATP.

Formarea acetil coenzimei A. Treapta următoare în procesul de degradare a glucozei este reprezentată de transportul celor două molecule de acid piruvic rezultate din glicoliză citoplasmatică în matricea mitocondriei şi combinarea lor cu două molecule de coenzima A (un derivat al acidului pantotenic), formându-se astfel două molecule de acetil coenzima A (AcCoA).

În această reacţie se eliberează două molecule de CO_2 şi patru atomi de hidrogen, care vor fi oxidaţi împreună cu alţi atomi de hidrogen generaţi în etapa următoare în cadrul ciclului de sinteză a citratului, proces de oxidare care va sta la baza obţinerii energiei necesare formării ATP.

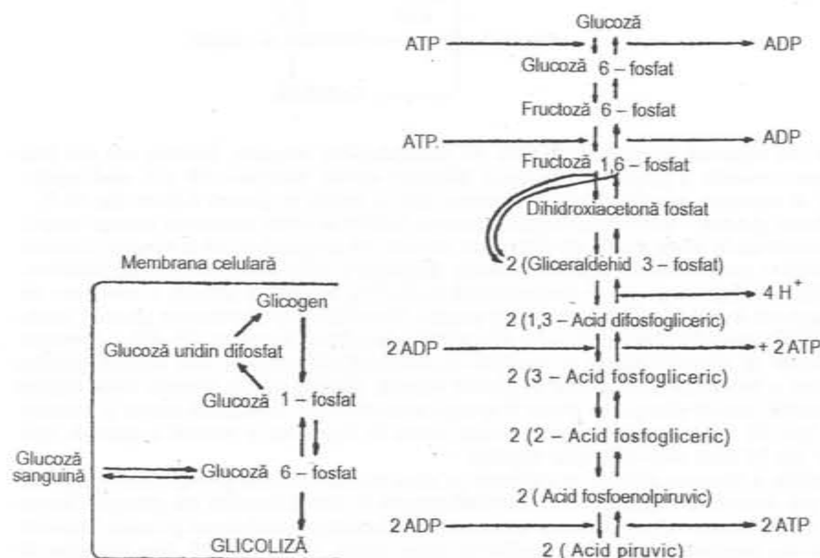


Fig. 10.4. Secvenţa reacţiilor glicogenezei şi glicogenolizei.

Fig. 10.5. Secvenţa reacţiilor chimice ale glicolizei.

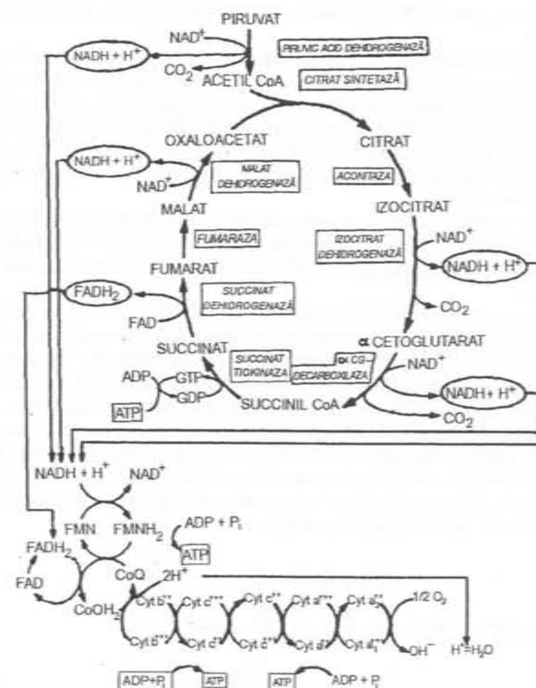


Fig. 10.6. Căile de sinteză a citratului şi lanţul transportor de electroni.

Ciclul de sinteză a acidului citric: în această etapă, numită şi ciclul acizilor tricarboxilici sau ciclul Krebs, are loc combinarea acetil coenzimei A cu acidul oxaloacetic pentru a forma acidul citric. Radicalul acetil (Ac) al AcCoA devine parte integrantă a acidului citric, iar coenzima (CoA) eliberată se uneşte în mod repetat cu noi molecule acetilice ale acidului piruvic, contribuind astfel la refacerea unor mari cantităţi de AcCoA. În cursul etapelor succesive ale ciclului Krebs din fiecare moleculă de glucoză metabolizată se formează două molecule de AcCoA, care intră în ciclu împreună cu şase molecule de apă, rezultând apoi, prin degradare, patru molecule de CO_2, 16 atomi de hidrogen şi două molecule de CoA.

De notat că în cursul reacţiilor chimice limitate la ciclul Krebs, energia eliberată constă în formarea a două molecule de ATP în momentul trecerii acidului alfa-cetoglutaric în acid succinic.

Numărul total al atomilor de hidrogen rezultaţi din etapele premergătoare ciclului Krebs şi din ciclul Krebs însuşi este de 24 (patru atomi în timpul glicolizei, patru atomi în cursul formării AcCoA din acid piruvic şi 16 atomi în cadrul ciclului acidului citric) (fig. 10.6).

Eliberaţi în pachete de câte doi în prezenţa unor catalizatori reprezentaţi de protein-enzime specifice, numite dehidrogenaze, apoi preluaţi de către o substanţă *carrier*, respectiv NAD (*nicotinamid-adenin dinucleotid*, un derivat al vitaminei niacinice), atomii de hidrogen vor fi introduşi în reacţiile chimice oxidative formatoare, în continuare, ale unor mari cantităţi de ATP. Excepţie fac patru atomi de hidrogen din ciclul Krebs (obţinuţi la trecerea acidului succinic în acid fumaric) şi care intră direct în procesele oxidative fără intervenţia NAD.

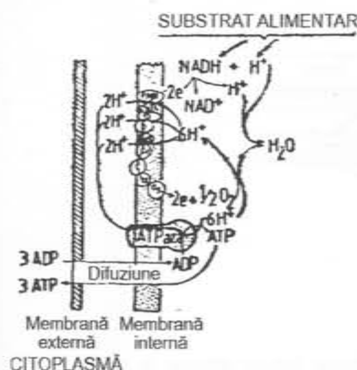


Fig. 10.7. Mecanismul chimio-osmotic al fosforilării oxidative (după Mitchell).

Aproximativ 90% din ATP total rezultat din metabolismul glucozei se formează în cursul oxidării atomilor de hidrogen eliberați în etapele anterioare. Oxidarea hidrogenului este realizată de o serie de reacții catalizate enzimatic în mitocondrii, care disociază fiecare atom de hidrogen în ionul (protonul) respectiv și un electron. În prezența electronilor, oxigenul dizolvat în lichidul mitocondrial este activat și transformat în ioni hidroxil, care se combină cu un ion de hidrogen formând apa.

În cursul acestor reacții oxidative se eliberează mari cantități de energie pentru a forma ATP. Ansamblul lor poartă numele de fosforilare oxidativă.

Fosforilarea oxidativă se realizează printr-un mecanism chimio-osmotic mitocondrial de ionizare a atomilor de hidrogen îndepărtați de pe substraturile alimentare și de activarea lanțului transportor de electroni de la nivelul membranei interne a crestelor mitocondriale. Lanțul transportor este reprezentat de către o serie de receptori de electroni, care pot fi reduși sau oxidați prin acceptarea sau cedarea electronilor respectivi. Din această categorie fac parte flavoproteinele (FAD, FMN), ubiquinona (coenzima Q) și citocromii. Fiecare electron este deplasat de la un acceptor la altul până ajunge la citocromul A_3, care poartă numele și de citocrom oxidază, datorită capacității sale de a se autooxida și ceda doi electroni în vederea activării oxigenului și formării de apă.

În cursul transportului de electroni, ionii (protonii) de hidrogen sunt pompați în exteriorul membranei interne a crestelor mitocondriale, determinând creșterea atât a gradientului de concentrație între citosol și matrice, cât și a gradientului electric membranar. Ca urmare a forței combinate a celor două gradiente membranare, ionii de hidrogen traversează membrana internă prin intermediul unei ATPaze, revenind la nivelul matricei mitocondriale. Energia derivată din fluxul ionilor de hidrogen este utilizată la combinarea ADP cu fosfatul anorganic și formarea de ATP cu ajutorul unei ATP sintetaze. Mecanismul electro-chimic al fosforilării oxidative este ilustrat în fig. 10.7.

La baza sa stă creșterea gradientelor electric și de concentrație a protonilor de hidrogen, determinată de transferul de electroni. ATP este generat când protonii revin în matricea mitocondrială, reducând gradientul electro-chimic membranar. Pentru fiecare doi electroni care străbat lanțul transportor, realizând activarea unui atom de oxigen, se formează trei molecule de ATP. Odată sintetizat, ATP este transferat din mitocondrie în citoplasmă prin difuziune și utilizat în funcție de necesitățile celulare. După scindare, ADP citoplasmatic este transferat prin difuziune în matricea mitocondrială, pentru a fi reconvertit în ATP.

Analizând, în rezumat, momentele formării moleculelor de ATP dintr-o moleculă de glucoză, rezultă în ordine următoarele secvențe generatoare:

a) în timpul glicolizei se formează 4 molecule de ATP, din care rămân cu valoare netă numai 2 molecule de ATP (celelalte 2 fiind cheltuite în procesul inițial de fosforilare a glucozei din cursul glicolizei);

b) ciclul Krebs produce la rândul său 2 molecule de ATP;

c) oxidarea a 20 de atomi de hidrogen dintr-un total de 24 rezultați din glicoliză și ciclul Krebs eliberează, în cursul fosforilării oxidative, 3 molecule de ATP pentru câte 2 atomi de hidrogen metabolizați, ceea ce înseamnă un total de 30 de molecule ATP;

d) restul de 4 atomi de hidrogen, care trec direct în procesul de oxidare, generează 2 molecule de ATP pentru fiecare 2 atomi de hidrogen oxidați (total 4 molecule de ATP).

Însumând energia rezultată din degradarea fiecărei molecule de glucoză până la stadiul de bioxid de carbon și apă, se constată că randamentul net al acesteia este de 38 de molecule de ATP (2 molecule din glicoliză și 36 de molecule din reacțiile oxido-reductoare mitocondriale). În lipsa oxigenului, fosforilarea oxidativă nu poate avea loc din cauză că acidul piruvic este convertit în acid lactic. Acesta poate fi însă reconvertit în prezența oxigenului în acid piruvic la nivelul ficatului și mușchiului cardiac, pentru a servi apoi ca sursă energetică.

10.3.2. CALEA FOSFOGLUCONAT

Calea fosfogluconatului reprezintă cea de a doua cale importantă de degradare și oxidare a glucozei. Aceasta este responsabilă de aproximativ 30% din metabolizarea glucozei în ficat și celulele lipidice. Chiar de la primele etape degradative, glucoza eliberează o moleculă de CO_2 și 4 atomi de hidrogen, cu formarea unui zahăr cu 5 carboni, D-ribuloza. Diverșii produși intermediari ai acesteia refac doar 5 din cele 6 molecule de glucoză intrate inițial în reacție. O moleculă de glucoză este metabolizată în timpul fiecărui ciclu al căii fosfogluconat. În decursul câtorva cicluri, toată glucoza poate fi convertită în CO_2 și hidrogen, care, intrând în reacțiile de fosforilare oxidativă, va contribui la sinteza de ATP sau de lipide. Folosirea atomilor de hidrogen eliberați în timpul ciclului fosfogluconat la sinteza de lipide necesită combinarea acestora cu $NADP^+$ și nu cu NAD, ca în calea glicolitică. Radicalul fosfat al $NADP^+$ este esențial, întrucât numai legătura cu acesta a hidrogenului sub formă de NADPH poate servi la sinteza grăsimilor din hidrocarbonate. Când glicoliza este neînsemnată din cauza inactivității celulare, calea fosfogluconat continuă să rămână activă, mai ales în ficat, pentru a degrada și converti glucoza cu participarea NADPH și lanțuri de acizi grași.

Conversia glucozei în glicogen sau grăsimi. Glucoza neutilizată imediat în scop energetic este depusă în celule sub formă de glicogen sau convertită în grăsimi. Depunerea preferențială de glicogen este limitată la stocul necesar organismului pentru 12–24 de ore. După saturarea celulelor hepatice și musculare cu glicogen, surplusul de glucoză este convertit în lipide depuse în celulele grăsoase.

10.3.3. GLUCONEOGENEZA

Când rezervele de glucoză ale organismului scad sub nivelul normal, cantități suficiente pot fi formate din aminoacizi și glicerol prin procesul de gluconeogeneză. Aproximativ 60% din aminoacizii existenți în proteinele tisulare pot fi ușor convertiți în hidrocarbonate. Alanina, de exemplu, poate fi transformată direct în acid piruvic prin simplă dezaminare. La rândul său, glicocolul dă naștere printr-o dublă interconversiune coenzimei A; iar acizii aspartic și glutamic intră în ciclul acizilor tricarboxilici Krebs. Pe de altă parte, glicerolul fosfatat se transformă în trioze, în timp ce acizii grași supuși beta-oxidării sunt convertiți în acetil coenzima A. Intrând în ciclul acizilor tricarboxilici, atât acidul piruvic, cât și acetil coenzima A participă la formarea și metabolizarea hidrocarbonatelor.

Gluconeogeneza este stimulată de hormonii glucocorticoizi și, îndeosebi, de către cortizol. Acesta mobilizează unii aminoacizi din proteinele tisulare, pentru a servi după dezaminarea hepatică drept substraturi la sinteza glucozei. Pe de altă parte, hormonii tiroidieni determină mobilizarea acizilor grași și glicerolului din depozite, contribuind la conversia glicerolului în glucoză. Ceilalți factori de conversie și reglare a echilibrului glicemic vor fi menționați ulterior, la capitolul de fiziologie endocrină.

10.4. METABOLISMUL LIPIDIC

Considerate mult timp ca fiind relativ inerte, atât lipidele de rezervă, cât și cele circulante prezintă un intens metabolism intermediar și energetic. Țesutul adipos larg distribuit în aproape întregul organism reprezintă cam 20% (15 kg) din greutatea unui adult tânăr normal.

Celulele grăsoase ale țesutului adipos sunt fibroblaști modificați, capabili să stocheze trigliceride în cantități egale cu 80–95% din volumul lor.

10.4.1. REPARTIŢIA ŞI TRANSPORTUL LIPIDELOR

Ţesutul adipos constituie principala sursă de grăsimi neutre sau trigliceride circulante. Sub influenţa lipazelor, acestea sunt depozitate sau degradate, determinând eliberarea acizilor graşi liberi în sângele circulant. Datorită schimburilor rapide ale acizilor graşi, trigliceridele din ţesutul adipos sunt reînnoite la fiecare 2–3 săptămâni.

În afara trigliceridelor şi acizilor graşi liberi, mari cantităţi de fosfolipide şi colesterol se găsesc în organism mai ales sub formă de combinaţii lipoproteice în structurile celulare (membrane, mitocondrii, reticul endoplasmatic, aparat Golgi etc.). Ca lipide de constituţie, concentraţia lor este constantă şi caracteristică fiecărui ţesut. Deşi nu sunt utilizate în scop energetic, ele nu sunt inerte din punct de vedere metabolic, ci prezintă o importantă viteză de reînnoire.

Totalitatea lipidelor conţinute de plasma sanguină şi umorile organismului constituie lipidele de circulaţie. Plasma conţine 500–700 mg/dl de diferite lipide totale, sub formă combinată cu proteinele plasmatice. Preluarea acestora de la nivel gastro-intestinal se realizează sub formă de chilomicroni, pe cale predominant limfatică. Culoarea lactescentă a limfei şi plasmei sanguine după ingestie de grăsimi se datoreşte resorbţiei şi pătrunderii în circulaţie a trigliceridelor din lumenul intestinal, sub formă de picături cu diametrul de 0,1–0,5 µm stabilizate de o peliculă fină de fosfolipide, colesterol şi proteine (apoproteina B). Aceste agregate conţin, în afara trigliceridelor, aproximativ 9% fosfolipide, 3% colesterol şi 1% apoproteină B. Trigliceridele sunt preluate din epiteliul intestinal, în urma sintezei lor locale din acizi graşi şi glicerol, resorbiţi din lumenul tubului digestiv.

Scurtă vreme după absorbţie, chilomicronii sunt îndepărtaţi din circulaţie ca urmare a hidrolizării trigliceridelor în acizi graşi şi glicerol de către o lipoprotein lipază prezentă în endoteliul capilarelor din ţesutul grăsos şi ficat. Acizii graşi rezultaţi, fiind miscibili cu membranele celulare, difuzează în celulele ţesutului grăsos şi în ficat pentru a participa fie la resinteza trigliceridelor, fie la reacţiile energogene sau plastice celulare. Astfel, întreaga masă de chilomicroni este îndepărtată din sângele circulant în mai puţin de 1–2 ore de la formare.

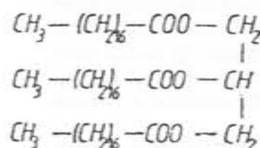


Fig. 10.8. Trigliceridul tristearin.

Trigliceridele, ca principali constituenţi ai chilomicronilor, sunt formate din trei molecule de acizi graşi cu lanţ lung, cuplate cu o moleculă de glicerol. La om, cei trei acizi graşi sunt: acidul stearic cu 18 carboni în lanţ, saturaţi cu atomi de hidrogen, acidul oleic, tot cu 18 carboni în lanţ, dar cu o dublă legătură în mijlocul acestuia, şi acidul palmitic, cu 16 atomi de carbon saturaţi (fig. 10.8).

Concentraţia trigliceridelor în plasma sanguină şi lichidele extracelulare variază, în general, în jur de 125–150 mg/dl.

În afara originii lor alimentare, trigliceridele pot rezulta prin conversia hidrocarbonatelor şi proteinelor în acetil coenzimă A. În cazul hidrocarbonatelor, prima treaptă în sinteza trigliceridelor este reprezentată de conversia lor în acetil coenzimă A. La rândul său, acetil coenzima A poate fi transformată în acizi graşi *via* malonil CoA şi utilizând NADPH în procesul de polimerizare.

Cuplarea moleculei de glicerol (furnizat de alfa-glicerofosfatul rezultat din degradarea glicolitică a glucozei) cu acizi graşi, rezultaţi din transformarea acetil coenzimei A, duce la sinteza de trigliceride din hidrocarbonate (fig. 10.9).

Eficienţa energetică a conversiei hidrocarbonatelor în trigliceride este de 85%. Sinteza de lipide din hidrocarbonate este importantă din cel puţin două raţiuni. Mai întâi, aceasta constituie un mijloc mai eficient de stocare a energiei oferite de ingestia exagerată de glucide decât în cazul depozitării sale sub formă de glicogen. Energia depozitată în trigliceride este de 150 de ori mai mare decât cea din glicogen. În al doilea rând, fiecare gram de grăsime conţine de 2,25 ori mai multe calorii decât gramul de glicogen. În plus, conţinutul în glicogen al ficatului, musculaturii scheletice şi altor organe este limitat de 300–400 g, în timp ce ţesutul adipos reprezintă peste 10 kg. În absenţa insulinei, sinteza de trigliceride şi acizi graşi este puternic deprimată, ca urmare a incapacităţii glucozei de a intra în celulele grăsoase şi hepatice spre a fi metabolizată şi transformată în lipide.

Dintre proteine, mulţi aminoacizi convertiţi în acetil coenzimă A contribuie la sinteza de trigliceride şi acizi graşi, prin procese enzimo-chimice ce vor fi menţionate în subcapitolul următor.

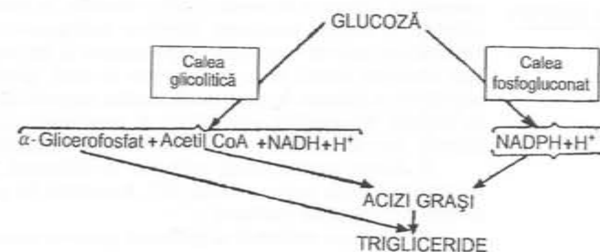


Fig. 10.9. Sinteza de trigliceride dihidrocarbonate.

Acizii graşi circulanţi: când trigliceridele depozitate în celulele adipoase trebuie utilizate în scop energetic de către alte ţesuturi, ele sunt mai întâi hidrolizate şi apoi transportate sub formă de acizi graşi liberi. Aceştia sunt acizi graşi neesterificaţi, uşor insolubili, ce se combină rapid cu o albumină plasmatică. Concentraţia în plasmă este, în condiţii de repaus, de aproximativ 15 mg/dl. Deşi se găsesc în concentraţii mici, *turnover*-ul acizilor graşi liberi este foarte rapid. Jumătate din ei sunt înlocuiţi la fiecare 2–3 minute, asigurând o mare parte din energia necesară organismului. Concentraţia şi ritmul de utilizare a acizilor graşi liberi creşte în condiţii de starvare sau în diabet, când hidrocarbonatele nu mai asigură un aport energetic suficient. În condiţii normale, trei molecule de acizi graşi se combină cu o moleculă de albumină. În timpul solicitărilor fizice maximale, numărul moleculelor de acizi graşi fixaţi pe o singură moleculă de albumină poate creşte până la 30, pentru a asigura transportul corespunzător de substrat energetic. În afara acizilor graşi liberi, plasma sanguină conţine cantităţi, de asemenea, mici de acizi graşi esterificaţi. Aceştia se găsesc sub formă de esteri ai colesterolului, glicerolului sau altor derivaţi lipidici. Oxidarea lor în vederea eliberării de energie şi formării de ATP se realizează după conversia în acizi graşi liberi.

Hidroliza trigliceridelor în acizi graşi şi glicerol este determinată de scăderea glucozei şi glicerofosfatului din sânge, pe de o parte, şi de activarea unei lipaze celulare hormonodependente, pe de altă parte. După îndepărtarea chilomicronilor din sânge, peste 95% din lipidele plasmatice totale sunt reprezentate de lipoproteine.

Lipoproteinele sunt particule mai mici decât chilomicronii, cu compoziţie însă similară acestora. Ele conţin, ca şi chilomicronii, trigliceride, colesterol, fosfolipide şi proteine. Aproximativ 2/3 din lipoproteinele circulante sunt lipide propriu-zise, iar 1/3 sunt proteine. Concentraţia lipoproteinelor din plasmă variază în jurul a 700 mg/dl. Prin degradare, ele dau naştere la 180 mg/dl colesterol, 160 mg/dl trigliceride, 160 mg/dl fosfolipide şi 200 mg/dl proteine.

Tipurile de lipoproteine diferenţiate în funcţie de densitatea lor, cu ajutorul ultracentrifugării, sunt: lipoproteine de densitate foarte mică (VLDL), bogate în trigliceride; lipoproteine de densitate mică (LDL), cu conţinut bogat în colesterol; lipoproteine de densitate înaltă (HDL), bogate în proteine (peste 50%) şi cu concentraţii mai mici de lipide.

Formarea lipoproteinelor are loc aproape exclusiv în ficat. Mici cantităţi de HDL pot fi sintetizate în epiteliul intestinal în timpul absorbţiei acizilor graşi.

Funcţia lipoproteinelor este de transport al lipidelor în întregul organism. Trigliceridele, de pildă, sunt transportate la ţesutul adipos şi alte teritorii periferice de către VLDL. La rândul lor, LDL sunt lipoproteine reziduale, rezultate după cedarea trigliceridelor din VLDL, cu concentraţii mari de colesterol şi fosfolipide. Pe de altă parte, HDL transportă colesterol la ficat, prevenind dezvoltarea aterosclerozei.

Colesterolul, deşi nu conţine acizi graşi decât în cazul fracţiei sale esterificate, nucleul său sterolic rezultă din produşii de degradare ai acestora (fig. 10.10).

El este sintetizat din acetil coenzima A atât în celulele hepatice, cât şi în numeroase alte tipuri de celule. La colesterolul endogen sintetizat la nivel celular se adaugă mici cantităţi de colesterol exogen, absorbit zilnic din tubul digestiv. Concentraţia sa plasmatică variază în jurul a 180–200 mg/dl. Conţinutul în colesterol al plasmei depinde de ingestia zilnică de lipide şi de concentraţia hormonilor tiroidieni şi gonadali din sânge.

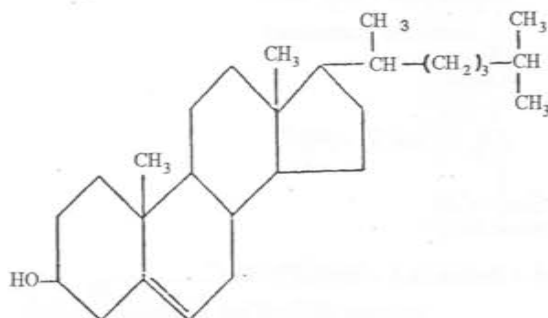
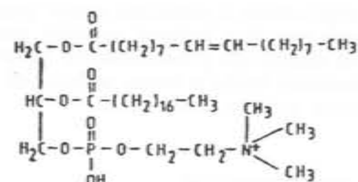
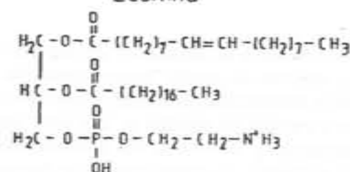


Fig. 10.10. Formula chimică a colesterolului.





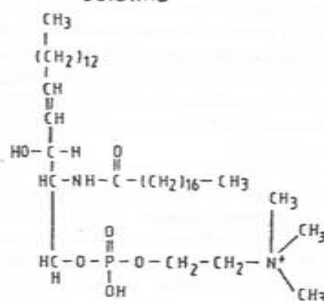


Fig. 10.11. Fosfolipidele clasice.

În condiţii normale, colesterolul exogen de origine alimentară reglează biosinteza de colesterol endogen prin relaţii de *feed-back* negativ şi pozitiv, încât variaţiile plasmatice nu depăşesc 15–25%. Deficitul de hormoni tiroidieni creşte concentraţia colesterolului, iar excesul secretor tiroidian o scade. La rândul lor, estrogenii scad colesterolul din sânge, în timp ce androgenii îl cresc.

Rolul colesterolului în organism este multiplu. Până la 80% este folosit la sinteza acidului colic, în vederea sintezei de săruri biliare necesare digestiei şi absorbţiei grăsimilor. O mică proporţie este utilizată la formarea hormonilor corticosuprarenali şi gonadali.

Cantităţi mari sunt precipitate în ţesutul cornos al pielii, crescând rezistenţa acesteia atât la substanţele solubile în apă, cât şi la evaporarea prin piele. Ca furnizor de energie, colesterolul nu intervine decât prin acizii eliberaţi de fracţia sa esterificată.

Fosfolipidele conţin unul sau mai mulţi acizi graşi şi un radical fosfat, cuplate de regulă cu o bază azotată. Principalele fosfolipide din organism sunt lecitinele, cefalinele şi sfingomielinele (fig. 10.11).

Funcţiile de utilizare a fosfolipidelor sunt multiple, începând cu formarea şi transportul lipoproteinelor şi sfârşind cu prezenţa lor în sistemul nervos şi membranele biologice în general. Pe plan energetic, oferă radicali fosfaţi pentru reacţiile formatoare de legături macroergice. Deşi nu sunt solubile în apă, fosfolipidele asigură împreună cu colesterolul fluiditatea membranelor. Concentraţia lor în lichidele extracelulare variază în jur de 280 mg/dl.

Din datele de biochimie funcţională a lipidelor, succint menţionate până aici, rezultă că dintre acestea trigliceridele constituie principalul furnizor de energie lipidică. Acestea provin fie din grăsimile ingerate, fie din conversia hidrocarbonatelor.

10.4.2. METABOLIZAREA TRIGLICERIDELOR ŞI FORMAREA ATP

Prima treaptă în utilizarea trigliceridelor ca substrat energetic este hidroliza acestora în acizi graşi şi glicerol, urmată de transportul la nivelul ţesuturilor active. Aproape toate celulele, cu excepţia celor din creier, pot utiliza acizii graşi ca furnizori de energie. La rândul său, glicerolul este transformat de enzimele intracelulare în glicerol 3-fosfat, care intră apoi în gluconeogeneză.

Înainte de a fi utilizaţi ca substrat energetic, acizii graşi intră în mitocondrii cu ajutorul carnitinei ca transportor. Degradarea şi oxidarea acestora are loc numai în mitocondrii, după dislocarea carnitinei. Molecula de acid gras se transformă în acetil coenzima A prin procesul de beta-oxidare (fig. 10.12).

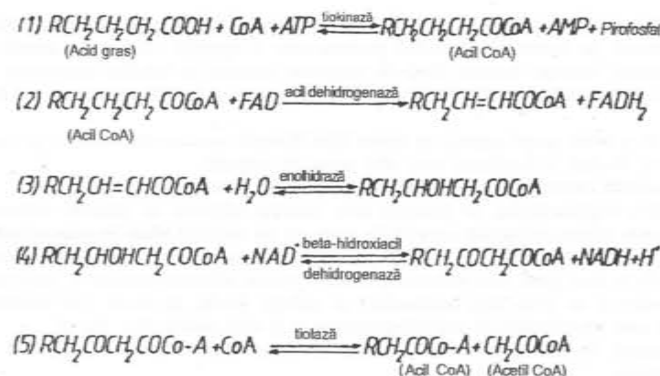


Fig. 10.12. Formarea acetil coenzimei A prin beta-oxidarea acizilor graşi.

Aceasta constă în oxidarea carbonului beta al acidului gras respectiv, urmată de îndepărtarea a doi ioni de hidrogen şi ruperea moleculei între carbonii alfa şi beta, cu eliberare de acetil coenzima A. Procesul de beta-oxidare se repetă eliberând noi molecule de acetil coenzimă A, pentru fiecare moleculă nou-formată punându-se în libertate patru atomi de hidrogen. Aceştia sunt oxidaţi în mitocondrie, pentru a contribui la formarea unor noi molecule de ATP.

După ce a avut loc transformarea acizilor graşi în acetil coenzimă A, oxidarea în continuare a acesteia este comună cu a celei formate din acidul piruvic în cursul metabolizării glucozei. Randamentul energetic al degradării acizilor graşi, exprimat în molecule de ATP, este însă cu mult mai mare. Oxidarea acidului stearic, de pildă, în ciclul acizilor tricarboxilici, soldându-se cu eliberarea a 104 atomi de hidrogen, realizează formarea a 146 de molecule de ATP. O mare parte din acizii graşi degradaţi în ficat până la stadiul de acetil coenzimă A participă la sinteza de acid acetoacetic. Acesta rezultă din condensarea a două molecule de acetil coenzimă A şi generează, la rândul său, acidul beta-hidroxibutiric şi mici cantităţi de acetonă (fig. 10.13).

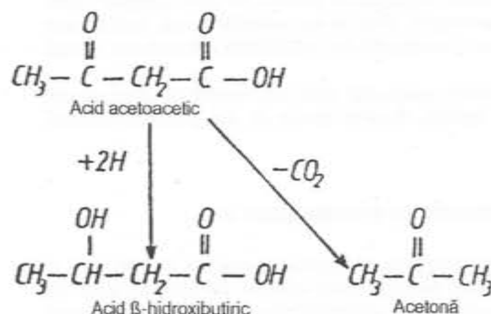


Fig. 10.13. Transformarea acidului acetoacetic, cu eliberare de acetonă.

Atât acidul acetoacetic, cât şi acidul beta-hidroxibutiric ajunşi pe cale sanguină în ţesuturile periferice participă la reacţiile inverse de refacere şi degradare a acetil coenzimei A în vederea eliberării de energie. Transportul şi metabolizarea rapidă a acestora determină concentraţia lor plasmatică să nu depăşească 3 mg/dl.

Când aportul de glucide este insuficient sau hidrocarbonatele nu pot fi utilizate în scop energetic, mari cantităţi de energie se formează pe seama metabolizării predominante a lipidelor. Asemenea situaţii se întâlnesc în inaniţie şi diabetul zaharat, însoţite fiind de creşterea acetonei şi acizilor acetoacetic si beta-hidroxibutiric în sânge şi lichidele interstiţiale. Starea respectivă este denumită cetoză, iar cei trei compuşi, corpi cetonici.

Capacitatea celulelor de a oxida corpii cetonici în diabet fiind limitată, concentraţia acestora în sânge poate creşte de 20–30 de ori, ducând la instalarea unor stări grave de acidoză.

Doar acetona, fiind volatilă, poate fi eliminată parţial prin plămâni în timpul expirului.

Reglarea metabolizării trigliceridelor. În prezenţa unor cantităţi adecvate de glucide, utilizarea trigliceridelor este neînsemnată. Hidrocarbonatele exercită în acest caz un veritabil efect de economisire a lipidelor. Trigliceridele vor fi mai mult depozitate decât degradate, ca urmare a formării în exces a acetil coenzimei A şi conversiei sale în acizi graşi. Mai importantă decât conversia hidrocarbonatelor în lipide este activarea acetil CoA carboxilazei de către unii intermediari ai ciclului Krebs, în exces. Sub influenţa acesteia, acetil coenzima A este transformată în malonil coenzima A şi acid stearic (fig. 10.14).

Astfel, ingestia exagerată de hidrocarbonate realizează nu numai economisirea lipidelor, ci şi depozitarea lor în ţesutul grăsos.

În absenţa hidrocarbonatelor se produc reacţii inverse de mobilizare şi utilizare mai intensă a lipidelor ca substrat energetic, cu participarea mai multor factori hormonali. Printre aceştia figurează secreţia redusă

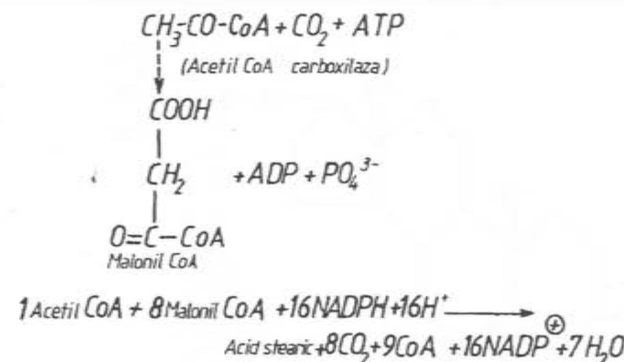


Fig. 10.14. Sinteza acizilor graşi şi a malonil coenzimei A din hidrocarbonate.

de insulină şi crescută de adrenalină, cu rol activator al trigliceridelor şi mobilizării acizilor graşi. Efecte similare de activare a eliberării de acizi graşi din depozite exercită şi hormonii tiroidieni, întregite de intensificarea proceselor de gluconeogeneză determinate de hipersecreţia glucocorticoizilor suprarenali. În modul acesta, deficitul de hidrocarbonate afectează metabolismul lipidic şi invers, realizând un veritabil autocontrol homeostazic între glucoză, pe de o parte, şi acizii graşi, pe de altă parte.

10.5. METABOLISMUL PROTEINELOR

Spre deosebire de glucide şi lipide, proteinele, preluate sub formă de aminoacizi din lumenul intestinal de către sângele venei porte şi limfă, sunt transportate şi utilizate la nivelul tuturor ţesuturilor în scop predominant plastic. După prânzuri bogate în substanţe proteice, concentraţia plasmatică a aminoacizilor poate creşte de 3–5 ori pentru ca apoi să scadă rapid, ca urmare a captării lor tisulare şi, mai ales, hepatice, în vederea participării la procesele de sinteză a proteinelor circulante şi structurale sau a transformării lor în glucide şi lipide. Atât proteinele de structură, cât şi cele circulante se degradează şi se reconstituie în permanenţă. Viteza de reînnoire a stocului proteic circulant la adultul sănătos este în medie de două săptămâni. Reînnoirea se efectuează pe baza schimbului reciproc de aminoacizi ai structurilor celulare, pe de o parte, şi ai fondului comun din plasmă şi lichidul interstiţial, pe de altă parte. Refacerea structurilor proteice uzate în cursul activităţii metabolice şi fiziologice impune un ritm de primenire continuă a proteinelor tisulare, evaluat la 80–100 g în 24 de ore. Acesta este asigurat atât de aportul alimentar zilnic, cât şi de adăugarea la fondul proteic comun a unei părţi din aminoacizii eliberaţi în cursul degradărilor de proteine tisulare.

În afara rolului plastic, cei 20 de aminoacizi pot constitui o sursă importantă de cetoacizi, ca urmare a dezaminării lor oxidative sau a altor interconversiuni metabolice.

Cetoacizii rezultaţi din degradarea aminoacizilor pot intra fie în ciclul acizilor tricarboxilici, în vederea oxidării lor complete sau a sintezei de glucide şi lipide, fie în reacţii de transaminare, pentru a contribui la refacerea unor acizi aminaţi. Sensul şi intensitatea acestor reacţii depind de reglarea neurohormonală supracelulară, mai puţin cunoscută în cazul metabolismului intermediar proteic.

Aminoacizii constituiţi dintr-o grupare acidă (COOH) şi un radical azotat ($-NH_2$) ataşat acesteia se găsesc larg distribuiţi în organism, fie ca atare, în umorile organismului, fie în lanţurile peptidice ale proteinelor structurale, enzimelor, nucleoproteinelor, proteinelor contractile sau transportoare de gaze, hormonilor etc.

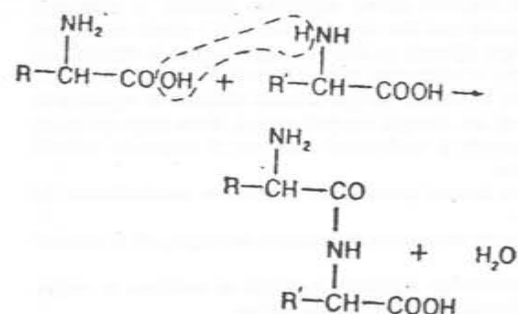


Fig. 10.15. Formarea unei legături peptidice.

În sânge, concentraţia lor variază între 35 şi 65 mg/dl. În proteine, aminoacizii sunt dispuşi sub forma unor agregate de lanţuri peptidice, în care azotul radicalului amino al unui aminoacid se leagă cu carbonul radicalului carboxil al altui aminoacid, cu formarea unei molecule de apă, de maniera următoare (fig. 10.15).

O mare parte dintre aminoacizi pot fi sintetizaţi în organism, suplinind lipsa sau deficitul aportului alimentar. Este cazul glicinei, alaninei, serinei, cisteinei, prolinei, acizilor glutamic şi aspartic, asparaginei şi glutaminei, denumiţi pentru acest motiv şi aminoacizi neesenţiali. Un număr de 10 aminoacizi nu poate fi însă sintetizat la nivelul organismului, singura sursă rămânând cea alimentară. Aceştia sunt aminoacizii esenţiali: triptofanul, histidina, treonina, lizina, metionina, arginina, valina, fenilalanina, leucina şi izoleucina.

Pătrunderea lor în celule se realizează prin difuziune facilitată sau transport activ. După intrarea în celule, aminoacizii sunt utilizaţi fie în procesele plastice de sinteză proteică sub controlul ARN mesager şi al sistemului ribozomal, fie în reacţiile de dezaminare şi transaminare în vederea transformării şi utilizării lor în scop energetic şi funcţional.

Când concentraţia aminoacizilor din plasmă scade sub valorile normale, aceştia sunt transportaţi în afara celulelor pentru a restabili valorile normale. În general, fiecare tip de aminoacid este menţinut în limite constante. Între aminoacizii plastici şi proteinele tisulare există o stare de echilibru dinamic, asigurată de participarea ficatului şi a altor ţesuturi la sinteza sau degradarea rapidă a acestora. Dacă un ţesut oarecare pierde proteine, el poate să le sintetizeze din aminoacizii circulanţi şi invers, aceştia pot fi restabiliţi prin degradarea proteinelor din anumite celule ale organismului. Fiecare celulă are o limită superioară de depozitare sau utilizare a aminoacizilor. După ce a fost atinsă această limită, excesul de aminoacizi din circulaţie este degradat în produşi intermediari şi convertit în glucide sau lipide energogene.

Rolul energetic al proteinelor este realizat prin intermediul şi participarea obligatorie a aminoacizilor din plasmă. În timp ce albuminele plasmatice asigură presiunea osmotică a plasmei, globulinele sunt responsabile de imunitatea naturală şi câştigată, iar fibrinogenul polimerizat realizează formarea cheagului. Aminoacizii sunt utilizaţi atât la sinteza şi degradarea edificiului macromolecular proteic din celule, cât şi ca furnizori de energie, în lipsa unor cantităţi suficiente de glucide sau lipide.

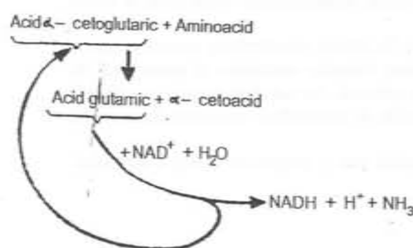


Fig. 10.16. Reacţiile de transaminare-dezaminare.

Utilizarea proteinelor în scop energetic începe cu procesul de dezaminare, realizat aproape integral la nivel hepatic cu ajutorul aminotransferazelor.

Îndepărtarea unei grupări aminice (dezaminarea) se poate realiza fie prin dezaminare oxidativă, fie prin transaminare, conform schemei (fig. 10.16).

În exemplul de faţă, gruparea amino este transferată acidului alfa-cetoglutaric, care devine astfel acid glutamic. Acesta transferă gruparea amino altei substanţe sau o poate elibera sub formă de amoniac, transformându-se din nou în acid alfa-cetoglutaric, pentru a relua ciclul. Dezaminarea oxidativă deţine un loc mai puţin important şi se realizează cu ajutorul aminooxidazelor. Amoniacul eliberat în timpul dezaminării este îndepărtat din sânge prin conversie în uree, rezultată din combinarea a două molecule de amoniac cu o moleculă de bioxid de carbon. Formarea ureei are loc în ficat în două etape. Într-un prim moment, câte o moleculă de amoniac şi bioxid de carbon se combină cu ornitina pentru a forma citrulina. Aceasta se combină cu o nouă moleculă de amoniac formând arginina, care se desface, sub influenţa arginazei, în uree şi ornitină (fig. 10.17).

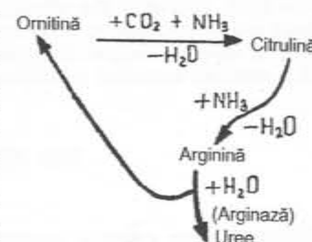


Fig. 10.17. Ciclul formării ureei.

În timp ce ureea este eliminată prin urină, ornitina este reutilizată în ciclul respectiv.

După dezaminare, cetoacidul rezultat este transformat într-un produs intermediar al ciclului Krebs şi degradat până la bioxid de carbon şi apă, cu eliberare concomitentă de energie. Cantitatea de ATP sintetizat din fiecare gram de aminoacid oxidat este ceva mai mică decât cea rezultată din degradarea unui gram de glucoză.

Unii aminoacizi dezaminaţi sunt similari cu produşii de degradare ai glucozei sau acizilor graşi. Alanina dezaminată, de exemplu, dă naştere acidului piruvic. Acesta, putând fi convertit în glucoză, se transformă în glicogen sau acetil coenzimă A, din a cărei polimerizare rezultă acizi graşi.

De asemenea, două molecule de acetil coenzimă A se pot condensa formând acidul acetoacetic, care este unul din cei trei corpi cetonici.

Conversia aminoacizilor în glucoză sau glicogen poartă numele de gluconeogeneză. Aceasta are loc în cazul a 18 din cei 20 de aminoacizi. La rândul său, transformarea acizilor aminaţi în cetoacizi sau acizi graşi este numită cetogeneză. Ea se realizează în cazul a 19 aminoacizi din care 5 direct în grăsimi şi 14 prin intermediul hidrocarbonatelor.

Reglarea metabolismului proteic are la bază participarea hormonului de creştere, insulinei, glucocorticoizilor, testosteronului şi tiroxinei. Astfel, hormonul de creştere şi insulina intensifică sinteza de proteine celulare ca urmare a creşterii permeabilităţii membranare pentru aminoacizi; la rândul lor, glucocorticoizii mobilizează proteinele tisulare extrahepatice prin intensificarea catabolismului acestora, pentru a asigura concentraţia sanguină constantă în aminoacizi a plasmei şi sinteza hepatică de proteine, glucide sau lipide.

În sfârşit, testosteronul favorizează depunerea aminoacizilor în ţesuturi, iar tiroxina creşte degradarea şi mobilizarea proteinelor tisulare în vederea utilizării lor în scop energetic, când aportul de glucide sau lipide este insuficient.

Transferul de energie de la nutrimente la ATP şi derivaţii săi cu răsunetul funcţional celular este ilustrat în figura 10.18.

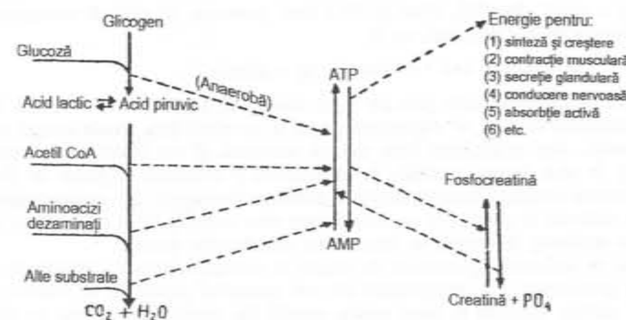


Fig. 10.18. Schema transferului de energie de la nutrimente la derivaţii acidului adenilic spre organele efectoare.

Este menţionată atât degradarea anaerobă a glucozei şi glicogenului, cât şi utilizarea compuşilor derivaţi din lipide, proteine şi alte substanţe în reacţiile oxido-reductoare ale sintezei de ATP. Este inclus, de asemenea, echilibrul acestuia cu fosfocreatina din celule. Totodată, sunt enumerate principalele consecinţe funcţionale ale eliberării energiei din legăturile macroergice ale ATP, începând cu creşterea, conducerea nervoasă şi contracţia musculară şi sfârşind cu transportul activ şi secreţiile glandulare.

10.6. METABOLISMUL BAZAL

Căldura, ca factor comun al energiei eliberate în timpul formării ATP, reprezintă peste 50% din energia potenţială a nutrimentelor. Cantităţi suficiente de energie calorică se pierd, de asemenea, în timpul transferului de energie de la ATP la sistemele funcţionale ale celulelor. În felul acesta, doar 20–25% din energia furnizată de nutrimente este în final utilizată de către sistemele funcţionale celulare. Şi energia rezultată din ATP degradat în cursul diverselor forme de activitate celulară se transformă în energie calorică, aşa încât, în final, toată energia formată şi cheltuită în organism este convertită în căldură. De aceea, determinarea ei prin mijloace directe sau indirecte reflectă intensitatea proceselor metabolice energogene.

Consumul energetic minim necesar menţinerii funcţiilor vitale reprezintă *metabolismul bazal* sau de *întreţinere*.

Metabolismul bazal, ca expresie a eliberării de energie calorică în cursul reacţiilor chimice, poate fi apreciat cu ajutorul calorimetriei directe şi indirecte.

Calorimetria directă constă în simpla măsurare a cantităţii de căldură eliberată de organism într-un timp dat. Determinarea energiei calorice degajate se realizează cu ajutorul calorimetrelor cu gheaţă, apă, gaze sau aer. În cazul calorimetrelor cu gheaţă, folosite iniţial, se aprecia intensitatea proceselor metabolice generatoare de energie calorică în funcţie de cantitatea de apă care se scurgea la exterior. Ulterior, s-au construit calorimetre cu apă sau diferite gaze, inclusiv aer, imaginându-se o gamă variată de modele bazate pe acelaşi principiu. Calorimetrul propus de Lefèvre, de exemplu, preconiza introducerea subiectului într-o baie a cărei variaţie termică permitea calcularea producerii de căldură de origine metabolică.

Metoda calorimetriei prin încălzirea unui corp constă în determinarea cantităţii de căldură necesară creşterii cu 1°C a temperaturii acestuia. Cunoscând greutatea sau volumul corpului respectiv şi căldura sa specifică se poate calcula energia calorică degajată şi exprimată în kilocalorii după formula următoare:

$$Qkal = M(t_2 - t_1)$$

în care M = greutatea în kg a corpului introdus în calorimetru, t_1 = temperatura la începutul determinării şi t_2 = temperatura la sfârşit.

La rândul său, calorimetria prin vaporizare sau fuziune are la bază principiul măsurării căldurii folosite la schimbarea stării solide a unui corp în stare gazoasă (vaporizare) sau în stare lichidă (fuziune). Căldura de fuziune (topire) a gheţii, de pildă, fiind de 79,2 kcal, producţia de căldură corespunzătoare fuziunii sale, apreciată în funcţie de apa rezultată, va fi:

$$Qkcal = 79{,}2 \text{ kcal} \times P \text{ (masa în kg a gheţii).}$$

Variaţiile de volum sau presiune ale unor gaze pot fi, de asemenea, folosite în calorimetria directă. Aceasta nu permite însă măsurarea căldurii de vaporizare a apei şi nu oferă date exacte asupra energiei mecanice consumate în paralel, deşi echivalenţa între energia mecanică şi cea calorică este cunoscută (kcal = 425 kilogram metri). În plus, înseşi condiţiile de temperatură şi umiditate asigurate de diversele dispozitive şi aparate calorimetrice modifică, în multe cazuri, metabolismul energetic. Din aceste considerente, calorimetria directă nu este utilizată în practică şi prezintă interes doar teoretic. Mult mai utilă şi precisă s-a dovedit a fi calorimetria indirectă, în funcţie de intensitatea schimburilor gazoase.

Calorimetria indirectă se adresează consumului de oxigen în condiţii metabolice bazale, de repaus fizic şi psihic complet, pe nemâncate şi la temperatură cât mai apropiată punctului de confort termic (21–22°C). Peste 95% din energia eliberată la nivel celular rezultă din reacţiile oxigenului cu diferitele substraturi nutritive. Când 1 litru de oxigen este consumat pentru degradarea glucozei, se eliberează 5,01 calorii. În cazul combustionării lipidelor în prezenţa unui litru de oxigen rezultă 4,7 calorii, iar în cazul proteinelor 4,6 calorii. În medie, cantitatea de energie eliberată pe litru de oxigen utilizat în organism, şi denumită echivalent energetic sau coeficient izocaloric al oxigenului, variază între 4,825 şi 4,830 de calorii. Folosind acest echivalent energetic, se poate calcula cu precizie energia calorică eliberată de organism în funcţie de cantitatea de oxigen consumată în timpul dat. Energia degajată variind direct proporţional cu cantitatea de oxigen consumată, produsul dintre aceasta şi coeficientul izocaloric al oxigenului reflectă cheltuielile energetice bazale sau metabolismul bazal.

Determinarea consumului de oxigen se face cu ajutorul aparatelor de metabolism (metabolimetre) în circuit închis sau deschis.

Cu ajutorul spirografelor de diverse tipuri se poate determina atât consumul de oxigen, cât şi bioxidul de carbon eliminat.

Metoda schimburilor gazoase de stabilire a cheltuielilor energetice în funcţie de cantitatea de oxigen consumată dă următoarele valori medii ale metabolismului bazal la adultul normal:

la bărbat – 1 600 kcal/24 de ore, ceea ce corespunde la 1 kcal/kg/oră sau 39 kcal/m²/oră;

la femeie – 1 300 kcal/24 de ore, corespunzând la 0,95 kcal/kg/oră sau 34 kcal/m²/oră.

În clinică, exprimarea metabolismului bazal nu se face în valori absolute, ci comparativ cu o valoare ideală, standard, care reprezintă cheltuielile energetice ale unui subiect de aceeaşi vârstă, sex, greutate şi înălţime. Valorile standard au fost stabilite pe baza unor determinări efectuate pe zeci de mii de subiecţi. Astfel, metabolismul bazal se exprimă în procente faţă de valoarea standard. Deviaţiile de ±10% sunt considerate normale.

Factorii care afectează cheltuielile energetice bazale sunt: vârsta, sexul, greutatea, înălţimea, starea de repaus sau activitate, tipul şi intensitatea efortului, climatul, somnul, febra, malnutriţia sau supraalimentaţia, graviditatea, dereglări endocrine etc.

Nou-născutul are o valoare a metabolismului bazal de 30 kcal/m²/oră. În cursul primului an, cheltuielile energetice ating valoarea maximă de 55 kcal/m²/oră datorită creşterii. Acestea scad apoi, pentru a se stabili între 20 şi 40 de ani la valorile adultului. În perioada senescenţei, cheltuielile energetice scad la 36–37 kcal/m²/oră. Nevoile energetice zilnice la adultul în repaus variază în jurul a 2 000 kcal, din care 1 650–1 700 kcal pentru întreţinerea funcţiilor vitale (circulaţie, respiraţie, digestie, excreţie) şi 200–250 kcal pentru ingestia de alimente, poziţia şezând etc. Diversele tipuri de efort cresc cheltuielile energetice direct proporţional cu durata şi intensitatea efortului.

Cele mai importante creşteri ale consumului de oxigen le produce însă efortul fizic intens. Energia calorică degajată poate depăşi pentru scurt timp de 30–50 de ori valorile bazale ale cheltuielilor energetice.

În timpul somnului, acestea, din contră, scad cu 10–15%, sub valorile normale, ca urmare a reducerii tonusului muscular şi activităţii sistemului nervos simpatic. Temperaturile joase cresc, iar cele ridicate scad metabolismul bazal, cu participarea predominantă a hormonilor tiroidieni. Datorită acestui fapt, cheltuielile energetice sunt cu 10–20% mai joase în zonele tropicale decât în cele reci. Malnutriţia scade cu 20–30% metabolismul bazal, iar febra îl creşte, ca urmare a intensificării reacţiilor catabolizante energogene. Dintre hormoni, tiroxina, intensificând reacţiile oxido-reductoare celulare, creşte metabolismul bazal până la 100% peste valorile normale.

Efecte inverse provoacă deficitul secretor de hormoni tiroidieni. În sfârşit, descărcările simpatico-adrenergice produc prin intermediul adrenalinei şi noradrenalinei creşterea ritmului metabolic al procesului de glicogenoliză. Totodată, acestea eliberează mari cantităţi de energie calorică din celulele bogate în grăsime brună, prevăzută cu capacitatea de a se oxida fără cuplare cu reacţiile de fosforilare oxidativă formatoare de ATP. Astfel, aproape toată energia eliberată devine căldură.

Prin acest mecanism se produce termogeneza fără frison la copilul mic şi adaptarea la frig a adultului.

11. FIZIOLOGIA APARATULUI EXCRETOR

Întreținerea vieții și activității celulare reclamă necontenit transformări metabolice locale și generale, necesare în primul rând generării de energie pentru desfășurarea lor, iar, pe de altă parte, pentru *turnover*-ul citoplasmatic. În urma acestor procese metabolice rezultă însă, alături de energia necesară, și o serie de produși intermediari și finali care trebuie îndepărtați din organism. Eliminarea este cerută fie de toxicitatea lor sau de faptul că, acumulându-se în cantitate mare, ar împiedica buna desfășurare a proceselor biologice tisulare.

Îndepărtarea din organism a acestor produși inutili și toxici se realizează prin funcția excretoare a organismului, asigurându-se astfel menținerea constantă a compoziției mediului intern – *homeostazia*. La realizarea ei participă o serie de sisteme funcționale: astfel, la nivelul plămânului se realizează eliminarea CO_2 și a altei serii de substanțe volatile, cum ar fi unii corpi cetonici (acetona) etc. Ficatul, prin intermediul bilei, elimină produșii toxici exogeni sau endogeni, corpi acizi sau bazici. Glandele sudoripare participă, de asemenea, la îndepărtarea produșilor metabolici nefolositori. Cel mai important organ cu funcție excretoare este reprezentat însă de rinichi.

Rinichiul este organul de depurare, de eliminare a substanțelor toxice din organism, indiferent dacă aceste substanțe sunt de origine endogenă sau exogenă. De altfel, principala cale de eliminare a acestora din organism o constituie aparatul uro-excretor și, prin aceasta, rinichiul participă la menținerea constanței mediului intern.

În rezumat, rinichiul îndeplinește următoarele roluri în organism:

– funcția de excreție sau depurare a organismului de substanțe nefolositoare endogene și exogene, cum ar fi: substanțe azotate rezultate din metabolismul intermediar (uree, acid uric, creatinină) și substanțe neazotate (pigmenți biliari, resturi lipidice, resturi glucidice, fosfați, bicarbonați etc.);

– rol în menținerea echilibrului acido-bazic. Când în organism se acumulează baze, acestea sunt tamponate la diverse niveluri sau sunt eliminate prin rinichi, piele, intestin etc. Acizii se acumulează mai frecvent decât bazele, așa încât ei sunt eliminați în special prin intermediul rinichiului. Prin rinichi se elimină cetoacizii și amoniacul pentru a contracara devierea echilibrului acido-bazic;

– rol în menținerea echilibrului hidroelectrolitic. În funcție de eliminarea apei și electroliților prin rinichi, acest echilibru se menține în mare parte constant. La menținerea echilibrului hidroelectrolitic participă și alte organe care acționează prin intermediul rinichiului: hipotalamusul, hipofiza, suprarenala etc.

Prin funcțiile de îndepărtare a produșilor toxici și de menținere a echilibrului apei și electroliților, rinichii mențin constantă compoziția mediului intern;

— funcția endocrină. Rinichiul secretă o serie de substanțe cu proprietăți de hormoni, cum ar fi: renina, prostaglandine, kinine biogene, eritropoietina etc.

11.1. DATE DE MORFOLOGIE FUNCȚIONALĂ A RINICHIULUI

Rinichiul prezintă pe secțiune trei zone bine deosebite: capsula fibro-conjunctivă, zona corticală și zona medulară. Fără a intra în detalii privind aspectul structural microscopic al acestor zone, vom recapitula doar câteva date privind aspectul morfo-funcțional al organului respectiv (fig. 11.1).

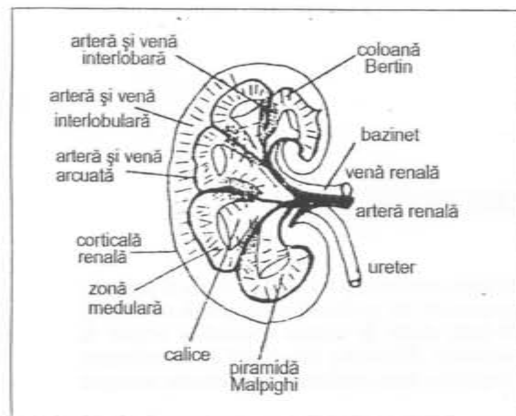


Fig. 11.1. Secţiune frontală prin rinichi.

Unitatea morfologică şi funcţională a rinichiului este nefronul. Parenchimul renal este compus din numeroşi nefroni, fiecare din aceştia posedând o irigaţie sanguină proprie. Urina se formează ca urmare a activităţii acestor nefroni, iar funcţia renală, în totalitate, poate fi considerată ca o sumă a funcţiei exercitate de cele aproximativ 2 milioane de nefroni.

Un nefron este compus din două părţi principale: un glomerul şi un tub urinifer. Glomerulul, la rândul său, este format din capsula Bowman (extremitatea sferică închisă a tubului) şi dintr-un ghem de capilare.

Glomerulul este subîmpărţit în 3–5 lobuli, formaţi dintr-un număr de anse capilare tributare aceleiaşi arteriole aferente şi separate printr-un ţesut intercapilar, denumit ţesut mesangial. Suprafaţa totală a endoteliului capilarelor este de aproximativ 1,5 m^2. Este interesant de subliniat faptul că foiţa internă a capsulei Bowman urmăreşte ansele capilare de care aderă intim (fig. 11.2). Porţiunea tubulară a nefronului începe la nivelul glomerulului şi suferă mai multe cuduri în această regiune, mergând în general spre exterior, în cortex. Tubul se îndreaptă apoi şi coboară în linie dreaptă spre substanţa medulară. Porţiunea sinuoasă şi prima parte a porţiunii descendente constituie tubul proximal, cu o lungime de 14 mm (12–14 mm). Peretele său este format dintr-un epiteliu unistratificat, cu celule în formă de piramidă trunchiată, având un nucleu voluminos aşezat în poziţie bazală. Caracteristic acestor celule este prezenţa marginii „în perie" la nivelul polului luminal (fig. 11.3).

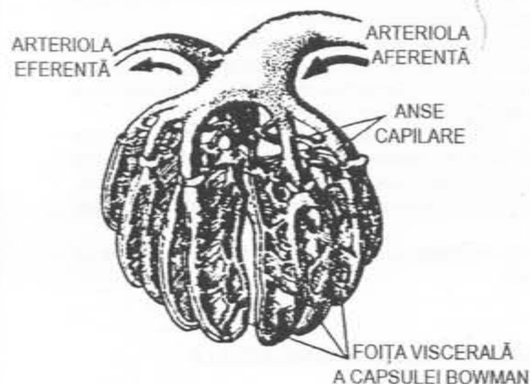
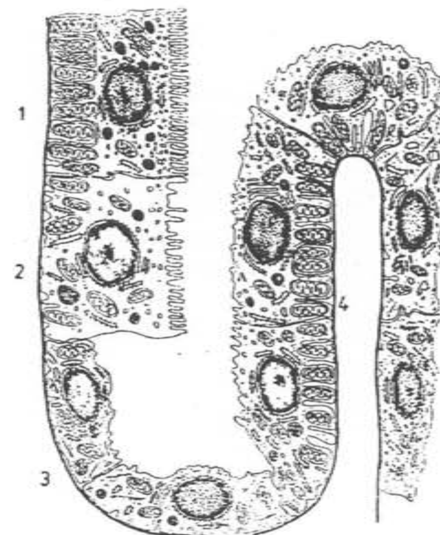


Fig. 11.2. Interrelaţii între capilarele glomerulare şi epiteliul capsulei Bowman.

În partea terminală a porţiunii descendente, tubul devine extrem de subţire. Această porţiune poartă numele de segmentul subţire al ansei Henle. După o cudură, realizând aspectul în „ac de păr", tubul urcă îndărăt spre glomerulul său, în corticală, realizând ansa Henle, cu o lungime de 20–22 mm. De-a lungul segmentului ascendent tubul se îngroaşă din nou, continuându-se cu o porţiune canaliculară care prezintă câteva sinuozităţi, pe o lungime de 5 mm, denumită tub distal, şi care se

Fig. 11.3. Particularităţile structurale ale celulelor tubului urinifer. (1) tub proximal; (2) ram descendent al ansei Henle; (3) segment subţire al ansei Henle; (4) tub distal; (5) tub colector.



varsă în sistemul canalelor colectoare (20 mm). Aceste canale merg în linie dreaptă prin substanţa medulară, colectează conţinutul rezultat în urma activităţii mai multor nefroni şi se deschid apoi la nivelul papilelor renale. Peretele tubului contort distal este format, de asemenea, din epiteliu monostratificat, ale cărui celule cilindrice prezintă microvili, fără margine „în perie". Traiectul său realizează un contact direct cu polul vascular al glomerulului, participând la formarea aparatului juxtaglomerular Goormaghtigh (fig. 11.4).

O privire de ansamblu ne arată că substanţa corticală este compusă din glomeruli şi din porţiuni sinuoase proximale şi distale ale tubilor, iar substanţa medulară este formată din segmentele descendente şi ascendente ale tubilor şi din sistemul de canale colectoare. Acest epiteliu se sprijină pe o membrană bazală continuă, mucopolizaharidică, puţin diferenţiată la nivelul diferitelor segmente tubulare. Ea însoţeşte stratul epitelial de-a lungul întregului tub urinifer, fiind în directă legătură proximală cu bazala capsulei Bowman.

Interstiţiul renal a depăşit sfera preocupărilor anatomo-patologice, semnificaţia rolului său funcţional fiind apropiată din ce în ce mai mult de mecanismul formării şi concentrării urinei atât în condiţii fiziologice, cât şi în condiţii patologice.

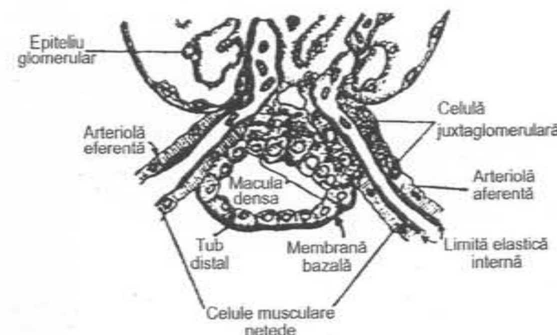


Fig. 11.4. Elementele componente ale aparatului juxtaglomerular Goormaghtigh.

11.1.1. VASCULARIZAŢIA RINICHIULUI

Arterele renale sunt scurte şi iau naştere în unghi drept din aorta abdominală. Ajungând la nivelul hilului renal, artera renală se împarte în mai multe ramuri, din care iau naştere arterele lobare care au traiect de o parte şi de alta a piramidelor medulare. La nivelul bazei piramidelor, acestea se arcuiesc, formând arterele în arcadă, din care se desprind, tot sub un unghi de 90° dar în direcţii opuse, arterele drepte şi arterele interlobulare. Arterele interlobulare se îndreaptă spre regiunea subcapsulară pe care o irigă după ce au aprovizionat cu sânge un mare număr de glomeruli pe calea arteriolelor aferente, branşate alternativ de-a lungul întregului traseu.

Arteriola aferentă, după ce se capilarizează, se continuă cu arteriola eferentă, aceasta prezentând un diametru mult mai mic decât prima. După ce părăseşte glomerulul, arteriola eferentă se îndreaptă spre porţiunea tubulară a nefronului. Ajungând la nivelul porţiunii proximale a tubului, arteriola eferentă se ramifică într-un grup de capilare (capilarele peritubulare) care se încolăcesc în jurul acestuia, continuându-se cu sistemul venos (fig. 11.5).

De remarcat că nici tubii şi nici vasele nutritive nu sunt absolut identice în diversele segmente ale rinichiului. Nefronii, ai căror glomeruli sunt situaţi în cele 2/3 externe ale corticalei, tind să aibă segmente descendente şi ascendente foarte scurte şi numai schiţă de ansă Henle. Arteriolele eferente ale acestor nefroni sunt foarte scurte, iar ramificaţiile peritubulare apar imediat şi sunt numeroase. Nefronii cu glomeruli situaţi în 1/3 internă a corticalei (juxtamedulari) au o structură deosebită. Aceştia au segmente descendente şi ascendente, care pătrund adânc în interiorul piramidelor, tind să se alungească şi, în loc să se ramifice intens în capilare peritubulare, dau naştere la unul sau două vase lungi drepte – vasa recta. Aceste vase urmează traiectul nefronului înăuntrul şi în afara piramidelor medulare şi nu par să se ramifice în capilare adevărate.

Hemodinamica renală. Regimul circulator al rinichilor se caracterizează prin unele particularităţi care-l deosebesc profund de alte viscere, imprimându-i modalităţi proprii de comportare în condiţii normale şi patologice. Astfel, circulaţia renală este extrem de intensă, debitul sanguin renal variind între 1 000 şi 1 300 ml/min în ambii rinichi (25% din debitul cardiac).

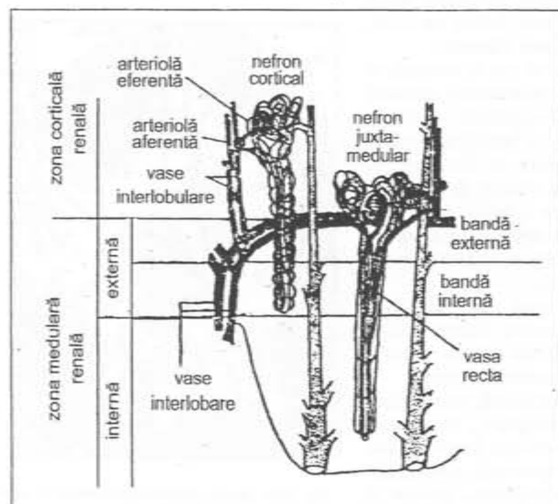


Fig. 11.5. Particularităţi structurale ale nefronilor corticali şi juxtamedulari.

Faţă de presiunea arterială sistemică, debitul sanguin renal manifestă o independenţă relativă accentuată, care face ca fluxul sanguin intrarenal să rămână nemodificat la oscilaţii foarte largi (60–200 mmHg) ale presiunii arteriale sistemice. Explicaţia ar consta într-o autoreglare a circulaţiei renale. Menţionăm, de asemenea, că hematocritul sângelui intrarenal intervine prin aceea că este cel mai scăzut în comparaţie cu hematocritul din alte arii vasculare (până la 50% din hematocritul sistemic).

Interesant este şi faptul că între regimul circulator al corticalei şi medularei renale există mari deosebiri (tabelul 11.I).

TABELUL 11.I

Distribuţia fluxului sanguin în parenchimul renal

Zonă	*Greutate % din rinichi*	*Timp de circulaţie intrarenal (secunde)*	*Volum sanguin ml/100 g rinichi*	*Debit sanguin*	
				ml/100 g rinichi	*valoare % din DSR*
Corticală	70	0,02	13,5	321	92,5
Medulară externă	20	0,086	3,9	22,4	6,5
Medulară internă	10	0,75	2,2	2,9	1,0

În timp ce în zona corticală renală fluxul sanguin reprezintă 85–90%, din debitul sanguin renal, zona medulară externă primeşte 10%, iar zona medulară internă doar 2% din fluxul sanguin renal.

Circulaţia sanguină intrarenală nu este influenţată semnificativ de reflexele iniţiate din crosa aortică şi din sinusul carotidian.

Nu s-au observat modificări semnificative ale fluxului sanguin intrarenal după denervarea organului. Simpatectomia, splanhnicectomia, anestezia rahidiană, de asemenea, nu modifică debitul sanguin renal.

Autoreglarea hemodinamicii renale. Autoreglarea hemodinamicii renale permite menţinerea relativ constantă a presiunii de perfuzie la nivelul glomerulilor şi, deci, a cantităţii filtratului glomerular, în condiţiile unor variaţii importante ale presiunii arteriale sistemice.

După cum s-a văzut, rinichiul dispune de un sistem vascular cu particularităţi deosebite. Pe de o parte, există două reţele de capilare, conectate în serie, iar pe de altă parte, cea de-a doua reţea de capilare prezintă o heterogenitate deosebită. Glomerulul, sistem capilar intercalat între două arteriole cu perete muscular bine reprezentat, este supus unei presiuni hidrostatice de două ori mai mari decât în capilarele circulaţiei sistemice. Fiind însă conectat în paralel faţă de cele două arteriole, rezistenţa hidrodinamică de la nivelul său, în condiţii normale, este neglijabilă. Sistemul de capilare de după arteriola eferentă în zona cortexului renal are ponderea cea mai mare. Ele sunt foarte scurte, cu multiple anastomoze şi nu ajung până în zona medulară. Aproximativ 20% din numărul total de glomeruli sunt situaţi în zona juxtamedulară, capilarele lor fiind lungi, fără anastomoze. Ele pătrund adânc în zona medulară, ajungând chiar în vecinătatea papilei renale. Se realizează astfel o formaţiune similară ansei Henle.

Experimental, în timpul perfuziei *in vitro*, rinichiul îşi modifică foarte puţin debitul circulator, iar valorile filtrării glomerulare se modifică neînsemnat atunci când presiunea de perfuzie variază de la 70 mmHg la 200 mmHg. Sub valoarea de 60–80 mmHg, considerată limită critică, există o condiţionare strânsă între presiunea arterială sistemică şi fluxul sanguin intrarenal, deci şi a cuantumului filtrării glomerulare. În aceste circumstanţe, diureza variază proporţional cu modificările generale şi renale ale circulaţiei.

Pentru a înţelege mai clar fenomenul de autoreglare a circulaţiei renale, vom reaminti una din legile hidrodinamicii care studiază curgerea laminară a lichidelor în tuburi cilindrice. Este vorba de legea Hagen-Poisseuille, care precizează că debitul de scurgere este direct proporţional cu gradientul de presiune şi raza tubului şi invers proporţional cu vâscozitatea lichidului şi lungimea tubului:

$$D = \frac{r^4(P_1-P_2)}{v \times l}$$

în care D = debitul de curgere; r = raza tubului, în cm; P_1–P_2 = gradientul de presiune între capetele tubului (dyn/cm^{-1}); v = vâscozitatea lichidului; l = lungimea tubului, în cm.

De remarçat este faptul că această lege poate fi aplicată în hemodinamică dacă se introduc corecțiile necesare pentru exprimarea fenomenului. Fiind vorba de tuburi elastice, trebuie avut în vedere că raza acestora este dependentă de presiunea intravasculară (legea lui Laplace), iar elementele musculare ce se află în structura pereților vasculari prin vasomoție modifică funcția lor elastică. Factorul vâscozitate are o importanță deosebită în cazul circulației renale, așa încât variațiile apărute sunt demne de luat în seamă. Este știut că hematiile se dispun axial în condițiile curentului laminar, astfel că în vasele mici vâscozitatea este cu mult mai scăzută decât în restul vaselor. Analizând legea lui Poisseuille, se constată că fluxul sanguin renal poate rămâne constant în condițiile variațiilor presiunii sanguine dacă în același timp se modifică proporțional lumenul vascular și (sau) vâscozitatea sângelui. De altfel, cea mai mare importanță în această interrelație o are tonusul vascular, care determină o anumită rezistență în sistem.

Fenomenul de autoreglare a primit explicații diferite din partea diverșilor cercetători care s-au ocupat și se ocupă de acest proces. Un rol deosebit s-a acordat formațiunilor nervoase intrinseci, capabile să realizeze reacții reflexe intrarenale. Formațiunile nervoase extrinseci nu intervin în realizarea fenomenului de autoreglare, întrucât aceasta persistă și după denervarea chirurgicală sau farmacologică a rinichiului.

O altă teorie, „separația celulară", a incriminat hematocritul renal ca factor responsabil pentru fenomenul de autoreglare.

Unii cercetători au presupus că presiunea din interstițiul renal ar fi capabilă să întreţină acest proces de autoreglare.

Pornind de la faptul că variațiile presiunii sanguine sunt urmate de ușoare fluctuații ale fluxului sanguin renal, s-a emis teoria miogenă. Valabilitatea „fenomenului Bayliss-Starling" a fost evidențiată astfel și la nivelul vaselor sanguine renale, iar papaverina, teofilina și cianurile nu îl abolesc.

O altă teorie incriminează intervenția substanțelor rezultate în urma proceselor metabolice locale pentru menținerea fenomenului de autoreglare a hemodinamicii renale.

În ultimul timp câștigă tot mai multe sufragii concepția după care constanța debitului sanguin și implicit a filtrării glomerulare depinde de autoreglarea primară a reabsorbției sodiului la nivelul tubului renal. Compoziția osmotică a lichidului tubului distal crește sau descrește tonusul celulelor juxtaglomerulare de la nivelul arteriolei aferente, determinând variații de flux sanguin la nivelul capilarelor glomerulare, cu participarea sistemului renină-angiotensină, a prostaglandinelor și kininelor plasmatice etc., ca principali factori umorali de autoreglare locală.

11.1.2. INERVAȚIA RINICHIULUI

Filetele nervoase de natură simpatică provin în cea mai mare parte din plexul solar și numai în mod accesoriu din nervii splanhnici; ele pătrund în rinichi împreună cu arterele renale pe care le însoțesc de-a lungul întregului lor traseu, ultimele ramificații nervoase fiind găsite în pereții arteriolelor aferente și pe suprafața glomerulilor. Nu se cunoaște exact în ce măsură există ramificații nervoase la nivelul mesangiului, în schimb, la nivelul maculei densa s-au evidențiat, în ultimii ani, terminații nervoase amielinice.

Inervația renală are rol, dar nu esențial, în modificările de aport sanguin și, indirect, ale volumului filtrării glomerulare. Rinichiul denervat continuă să formeze urină.

11.2. MECANISMUL DE FORMARE A URINEI

Mecanismul formării de urină a constituit și mai constituie încă obiectul unor puncte de vedere controversate pentru diverși cercetători.

Bowman (1842) a emis prima concepție privind mecanismul de formare a urinei. El a considerat rinichiul ca o glandă excretoare de apă la nivelul glomerulilor și de substanțe solvite la nivelul tubilor. Bowman pune astfel bazele teoriei „filtrare-secreție" privind mecanismul de formare a urinei.

În 1844, Ludwig emite părerea că la nivelul filtrului renal ar trece apa și sărurile, iar la nivelul tubilor s-ar realiza concentrarea sărurilor prin fenomene de reabsorbție. El explica reabsorbția apei și sărurilor prin fenomene pur pasive ce se petrec dinspre urină către sânge. Conform acestei teorii, formarea urinei s-ar reduce la procese pur fizice de filtrare și retrodifuziune.

Diametral opusă concepției lui Ludwig, Heidenhain a emis în 1883 teoria secretorie, care prezintă rinichii drept veritabile glande de excreție. După acest autor, glomerulul excretă apa și sărurile minerale, iar epiteliul tubilor renali intervine în excreția substanțelor specifice urinei (uree, acid uric, creatinină etc.).

După ipoteza propusă de Cushny (1917), formarea urinei începe cu producerea ultrafiltratului plasmatic (plasmă fără proteine) la nivelul glomerulilor. Tubii uriniferi reabsorb selectiv o serie de substanțe din interiorul lumenului înspre plasma interstițială. Reabsorbția, după părerea lui Cushny, s-ar efectua numai prin procese active. Ulterior, Rehnberg (1926) a completat această teorie, precizând că procesul de reabsorbție se realizează atât prin fenomene active, cât și prin difuziune pasivă.

Introducerea tehnicilor de micropuncție (Richards) a permis colectarea de lichid din diverse porțiuni ale nefronului, făcând posibilă determinarea compoziției sale chimice prin intermediul micrometodelor biochimice. Utilizarea acestor metode de studiu a îmbogățit mult cunoștințele privind mecanismul de formare a urinei. S-a constatat că anumite substanțe care se găsesc în mod obișnuit în ultrafiltratul colectat din capsula Bowman sau ansa Henle nu mai sunt prezente în lichidul colectat de la nivelul tubului distal. Astfel, s-a confirmat concepția de filtrare-reabsorbție. Prezența unor substanțe numai în urina tubilor distali a atras însă atenția asupra unui alt proces, de sens invers reabsorbției. Datele ulterioare, obținute prin utilizarea metodei *clearance*-ului renal, au confirmat definitiv participarea acestui al treilea proces în mecanismul de formare a urinei – secreția tubulară.

11.2.1. FILTRAREA GLOMERULARĂ

În această primă etapă a formării urinei, are loc procesul de ultrafiltrare, întregit de un al doilea proces fizic – difuziunea.

Ultrafiltratul glomerular ajunge în spațiul urinar după ce a traversat, sub influența unor factori pur fizici, peretele pluristratificat al membranei filtrante.

Cercetările electrono-optioe au pus în evidență că celulele epiteliului glomerular (podocitele) prezintă numeroase prelungiri, ce înconjură capilarele sub forma unei rețele, care vine în contact cu membrana bazală glomerulară. Prin această dispunere se formează un spațiu labirintic pe care plasma filtrată îl parcurge, ajungând în spațiul urinar după ce a spălat citoplasma celulelor epiteliului glomerular. Se atribuie acestui spațiu calitățile unui burete submicroscopic, care pompează continuu plasma filtrată (fig. 11.6).

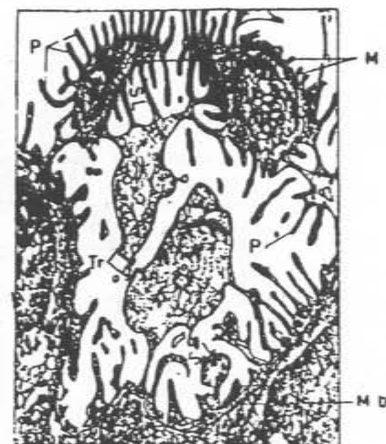


Fig. 11.6. Aspect microscopelectronic al celulei foiței viscerale din capsula Bowman. Mb, membrană bazală. P, pedicele. Tr, trabecule. SL, spațiu labirintic.

Glomerulul prezintă, deci, două părți distincte:

– o regiune de filtrare, formată din membrana filtrantă și care este alcătuită din trei straturi: epiteliu glomerular, membrană bazală și endoteliu capilar;

– o regiune intercapilară sau axială, care conține celule intercapilare, numite „mesangiale", înconjurate de substanța fundamentală și membrana bazală axială. Aceste celule au capacitatea de fagocitoză, sensibilitate mare față de stimuli colagenoformatori, precum și asemănare izbitoare cu celulele care fac parte din aparatul juxtaglomerular (celulele lacisului).

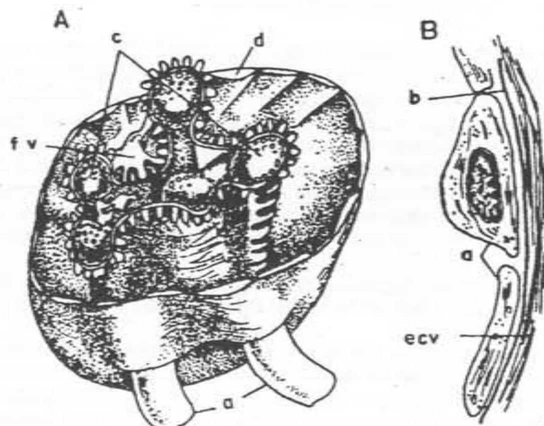


Fig. 11.7. A: Reprezentare grafică a glomerulului renal şi a membranei filtrante. a, arteriole. c, capilare, d, foiţa parietală a capsulei Bowman. fv, foiţa viscerală. *B:* Interrelaţii între peretele capilar şi epiteliul visceral al capsulei Bowman. a, endoteliu capilar fenestrat. b, membrană bazală. ecv, epiteliu visceral al capsulei Bowman.

Membrana filtrantă glomerulară. Caracteristicile anatomice şi circulaţia glomerulară lasă să se întrevadă rolul important al factorilor hemodinamici în realizarea ultrafiltrării unei mari cantităţi de plasmă prin peretele capilarului glomerular. Având proprietăţi asemănătoare membranelor poroase artificiale (colodiu, celofan, porţelan etc.), peretele capilarului glomerular se comportă ca o membrană traversată de nenumăraţi pori. Această concepţie este în general admisă, deşi natura exactă a porilor şi chiar existenţa lor rămâne ipotetică. Din această cauză se preferă uneori o explicaţie funcţională, alternativă, după care membrana bazală a capilarelor glomerulare este sau se comportă ca un gel hidratat, care poate fi traversat de apă şi cristaloizi, dar prin care moleculele proteice difuzează cu atât mai greu, cu cât au dimensiuni mai mari (fig. 11.7).

Rezultă, deci, că, în momentul de faţă, concepţia unei membrane glomerulare filtrante prevăzute cu pori preformaţi, deşi ipotetică, trebuie păstrată ca instrument de lucru pentru explicarea unor aspecte ale fiziologiei şi patologiei filtrării glomerulare.

Dinamica filtrării glomerulare – factorii filtrării glomerulare. Formarea urinei primitive necesită intervenţia unor forţe capabile să separe proteinele de apă şi substanţele solvite în plasmă şi, în acelaşi timp, să forţeze faza lichidă să traverseze membrana filtrantă, semipermeabilă. Acestea sunt reprezentate de: presiunea hidrostatică, presiunea coloidosmotică şi presiunea intracapsulară.

a) *Presiunea hidrostatică intraglomerulară a sângelui.* Principalul factor care determină filtrarea plasmei la nivelul membranei filtrante este reprezentat de presiunea sângelui din glomerulii renali. Ea este evaluată la aproximativ 60–70% din presiunea arterială sistemică, având o valoare de 70–80 mmHg. Este factorul determinant al filtrării glomerulare, întrucât filtrarea poate fi scăzută şi, uneori, chiar sistată atunci când presiunea din aortă scade sub 70 mmHg.

Nu totdeauna însă filtrarea glomerulară încetează atunci când presiunea arterială sistemică scade sub valorile amintite, realizând o presiune intraglomerulară de aproximativ 35–40 mmHg. S-a dedus, astfel, că presiunea hidrostatică a sângelui nu explică numai prin ea însăşi producerea ultrafiltrării în toate situaţiile, ca, de exemplu, în cursul diurezei osmotice.

b) *Presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare.* Aceasta este conferită de către proteinele plasmatice şi este cunoscută sub numele de presiune oncotică, a cărei valoare este de aproximativ 25 mmHg la intrarea în capilarul glomerular. Fiind inferioară presiunii hidrostatice intracapilare, aproximativ 20% din apa intravasculară ultrafiltrează prin peretele membranei endotelio-capsulare. Pe parcursul capilarului, datorită pierderii de apă, presiunea oncotică începe să crească, astfel că la ieşirea din glomeruli atinge valoarea de 30 mmHg.

c) *Presiunea intracapsulară (intrarenală).* Prezenţa la exteriorul rinichiului a capsulei de natură conjunctivo-fibroasă, inextensibilă, dublată de existenţa unei hidrohemodinamici intense, creează în interiorul parenchimului renal o tensiune cunoscută sub numele de presiune intracapsulară sau intrarenală.

Presiunea intracapsulară se echilibrează continuu cu presiunea existentă în căile urinare şi capilarele peritubulare, fiind adesea asimilată presiunii din interstiţiul renal; ea poate fi măsurată direct şi are o valoare medie de 10 mmHg.

Dintre cei trei factori, presiunea intracapsulară este cea mai susceptibilă la variaţii, atât în condiţii fiziologice, cât şi în cursul diferitelor stări patologice. Orice hipotensiune mai importantă la nivelul căilor urinare poate determina întreruperea filtrării glomerulare.

Rezultanta interacţiunii dinamice a celor trei forţe care intervin în determinarea procesului fizic al ultrafiltrării desemnează „presiunea eficace de filtrare", care se poate calcula după formula:

$$pef = pg - (po + pc)$$

în care: pef = presiunea eficace de filtrare; pg = presiunea hidrostatică intraglomerulară; po = presiunea oncotică; pc = presiunea intrarenală. Dacă introducem valorile cunoscute, obţinem:

$$pef = 70 - (25 + 10) = 35 \text{ mmHg}$$

Deci, presiunea eficace de filtrare variază în limite de 30–40 mmHg.

Filtrarea glomerulară se menţine în limite relativ constante. La aceasta concură şi factorul fizic, difuziunea, precum şi fenomenul dinamic de autoreglare a hemodinamicii intrarenale.

Difuziunea reprezintă un mecanism cu rol important în realizarea filtrării glomerulare, întrucât se poate desfăşura chiar şi în lipsa unor diferenţe de presiune hidrostatică, depinzând exclusiv de gradientul de concentraţie a moleculelor aflate de o parte şi de alta a membranei filtrante. În ceea ce priveşte excreţia anormală a hemoglobinei, difuziunea intervine cu o pondere de trei ori mai mare comparativ cu filtrarea. În situaţii când presiunea din căile urinare creşte peste o anumită limită, menţinerea filtrării glomerulare la valori scăzute se datoreşte, de asemenea, intervenţiei difuziunii.

În mod normal, la nivelul celor doi rinichi rezultă prin procesul de ultrafiltrare aproximativ 125–130 ml de urină primară în fiecare minut, ceea ce corespunde unei cantităţi de 170–180 de litri filtrat glomerular în 24 de ore. Acest volum este extras din cei peste 1 000–1 500 de litri de sânge care trec zilnic prin cei doi rinichi.

Prin ultrafiltrare şi difuziune, toate substanţele aflate în mod normal în apa plasmatică apar în aceleaşi concentraţii şi în urina primară, cu excepţia proteinelor, care ajung în spaţiul urinar în cantităţi foarte mici (30 mg/dl). Identitatea dintre faza apoasă a plasmei şi a urinei primare a fost dovedită încă de mult prin probe directe (micropuncţii) şi indirecte (ligatura vaselor tubulare, utilizarea frigului, toxicelor etc.).

Datorită formării unui ultrafiltrat atât de abundent, mod de lucru neeconomic la prima vedere, întreg lichidul extracelular poate fi zilnic filtrat de 12–16 ori prin glomeruli. Din această cantitate enormă filtrată nu este eliminată la exterior decât o mică parte.

Determinarea valorilor filtrării glomerulare. Până în prezent nu există, în mod practic, metode care să măsoare direct valorile filtratului glomerular. El se determină însă indirect, cu ajutorul metodelor de *clearance*.

Noţiunea de *clearance* a fost introdusă în fiziologia renală de către Van Slyke, prin aceasta înţelegându-se capacitatea rinichiului de a depura plasma de diversele substanţe ce ajung în filtratul glomerular.

Măsurarea filtrării glomerulare, exprimată în termeni de clearance, defineşte deci volumul teoretic de plasmă depurat în fiecare minut la nivelul glomerulilor celor doi rinichi. Determinarea filtrării glomerulare se realizează cu ajutorul unor substanţe care trebuie să îndeplinească următoarele proprietăţi:

- să treacă liber prin membrana filtrantă;
- să fie biologic inerte;
- să nu se reabsoarbă şi să nu se secrete prin tubii uriniferi;
- să nu se metabolizeze sau depoziteze în rinichi sau în restul organismului;

– să nu fie toxice şi să nu influenţeze funcţia renală;
– să poată fi dozate cu precizie în sânge şi urină.

Substanţa care îndeplineşte cel mai bine aceste condiţii este inulina, polizaharid vegetal cu greutate moleculară de 5 200.

Clearance-ul inulinei se determină după următoarea formulă:

$$Vp = \frac{Cu \times Vu}{Cp}$$

în care: Vp = volumul de plasmă în ml epurat în timp de un minut; Cu = concentraţia urinară a substanţei în mg/dl; Vu = volumul de urină în ml/min; Cp = concentraţia plasmatică a substanţei în mg/dl.

Cantitatea de substanţă (X) excretată este egală cu produsul dintre volumul de urină eliminat în unitatea de timp şi concentraţia sa urinară (Vu × Cu). Deoarece substanţa utilizată nu se reabsoarbe şi nici nu se excretă, ci se elimină numai prin filtrare, cantitatea de substanţă eliminată prin urină va fi egală cu cantitatea de substanţă filtrată. Cantitatea de substanţă filtrată poate fi calculată prin înmulţirea concentraţiei substanţei de filtrat cu volumul filtratului glomerular (Vp × Cp). Dar, concentraţia substanţei în filtrat este egală cu cea din plasmă. Deci, Vp × Cp = Vu × Cu, de unde $Vp = \frac{Vu \times Cu}{Cp}$ = volumul de plasmă epurat, adică volumul filtratului glomerular.

Deşi este menţinută în limite aproximativ constante, de 125–130 ml/min, filtrarea glomerulară poate fi influenţată de diverşi factori:

a) constricţia arteriolei aferente scade fluxul sanguin la nivelul glomerulilor şi presiunea intraglomerulară, reducând cantitatea de filtrat glomerular. Din contră, dilatarea arteriolei aferente creşte presiunea intraglomerulară şi, respectiv, sporeşte cantitatea de filtrat glomerular format;

b) constricţia arteriolei eferente, din contră, creşte rezistenţa la scurgere a sângelui prin glomerul şi presiunea intraglomerulară, mărind volumul filtratului glomerular.

Cu totul deosebită este situaţia când constricţia arteriolei eferente este puternică şi de lungă durată. În acest caz, fluxul sângelui la nivelul glomerulilor începe să scadă, aşa încât plasma rămâne pentru o mai lungă perioadă de timp în capilarele glomerulare şi o mai mare parte din apa plasmatică scapă la acest nivel în capsulă. În acelaşi timp, însă, presiunea coloidosmotică a plasmei creşte excesiv, determinând o scădere paradoxală a filtrării glomerulare în ciuda unei presiuni glomerulare crescute;

c) stimularea moderată a fibrelor nervoase simpatice de la nivelul rinichiului produce o constricţie proporţională atât a arteriolei aferente, cât şi a celei eferente, fără modificări ale filtrării glomerulare. Excitarea cu o intensitate mare a aceloraşi fibre induce un efect diferit, deoarece constricţia arteriolei aferente este mai puternică decât a arteriolei eferente, aşa încât cantitatea de lichid filtrat la nivelul glomerulilor se reduce;

d) variaţiile în-plus sau în minus ale presiunii arteriale sistemice, chiar în limitele de acţiune ale fenomenului de autoreglare, se însoţesc de modificări pasagere corespunzătoare ale volumului de filtrat glomerular. Dimpotrivă, creşterea presiunii arteriale peste valoarea de 200 mmHg determină o sporire proporţională a volumului filtratului glomerular şi, implicit, a cantităţii de urină eliminată, iar scăderi presionale la valori de 35–40 mmHg se însoţesc de blocarea procesului de filtrare glomerulară;

e) creşterea sau scăderea concentraţiei proteinelor plasmatice determină modificări ale volumului filtratului glomerular, prin modificarea presiunii coloidosmotice. O presiune coloidosmotică ridicată determină scăderea cantităţii filtratului glomerular şi, din contră, reducerea presiunii coloidosmotice produce creşterea filtrării glomerulare. Astfel, după ingestia unei cantităţi mari de apă, lichidele organismului prezintă un anumit grad de diluţie şi, deci, scăderea presiunii coloidosmotice. La rândul său, reducerea presiunii coloidosmotice cu 2–3 mmHg este urmată de creşterea cu până la 15–20%, a volumului filtratului glomerular;

f) starea membranei filtrante: creşterea permeabilităţii membranei filtrante, aşa cum se întâmplă în timpul efortului fizic sau al sarcinii, este urmată de trecerea în urină a unor proteine cu greutatea moleculară mai mare de 70 000. Printr-un mecanism similar, glomerulonefritele, nefrozele, sclerozele renale determină variaţii ale volumului de filtrat glomerular.

Scăderea capacităţii de filtrare a glomerulilor duce la tulburări grave în organism, cum ar fi: acumularea de apă şi electroliţi, fenomen cunoscut sub numele de sindrom de hiperhidratare. Anumite afecţiuni ca: ocluzia intestinală, diareile profuze, fistulele digestive, diverse tulburări hidroelectrolitice, prin deshidratarea organismului, au drept consecinţă, de asemenea, scăderea volumului de filtrat glomerular.

11.2.2. FUNCŢIILE TUBULARE

Urina primară, rezultat al ultrafiltrării plasmei sanguine la nivelul glomerulilor renali, trece de la nivelul capsulei Bowman în sistemul tubular. Primul segment în care ajunge ultrafiltratul glomerular este tubul contort proximal. La acest nivel, urina primară este izotonă cu plasma. Străbătând apoi traiectul ramului descendent al ansei Henle ajunge la capătul distal al acesteia sub formă de urină hipertonă. În continuare, urina urmează porţiunea ascendentă sau segmentul gros al ansei şi tubul distal. În acest teritoriu, urina devine din nou izotonă, pentru ca în tubul colector lichidul tubular să fie hipoton sau hiperton, în funcţie de starea de hidratare a organismului în momentul respectiv. De remarcat că pe acest parcurs unele elemente componente ale ultrafiltratului glomerular dispar complet; este cazul glucozei, aminoacizilor, ionilor de bicarbonat etc., iar altele îşi ajustează concentraţia lor urinară în funcţie de necesităţile organismului.

În acelaşi timp, cantitatea filtratului glomerular se reduce foarte mult, aşa încât volumul de urină eliminată din vezică este doar de 1 200–1 500 ml/24 de ore. Din cele relatate anterior, în fiziologia renală tubul intervine prin două funcţii majore:

– de economisire a substanţelor care au fost antrenate în cantităţi enorme prin filtrare glomerulară, dar care sunt necesare organismului. Acest proces de economisire a căpătat numele de reabsorbţie tubulară;

– de completare a procesului de depurare a organismului, început la nivelul glomerulului. Această funcţie joacă rol nu numai de eliminare a substanţelor străine, ci şi a unui grup restrâns de substanţe endogene care se cer mai rapid eliminate decât o poate face însuşi abundentul filtrat glomerular. Este vorba despre secreţia (excreţia) tubulară.

Reabsorbţia tubulară. Reabsorbţia tubulară este procesul de trecere a unor constituenţi din urina primară în torentul sanguin prin fenomene de transport pasiv şi activ.

Din cantitatea enormă de ultrafiltrat glomerular cu conţinut aproape identic cu al plasmei sanguine se reabsorb 99% la nivelul diverselor porţiuni ale tubilor uriniferi.

Cea mai mare parte a reabsorbţiei are loc la nivelul tubilor proximali, reprezentând 80% din întregul proces. Reabsorbţia proximală reprezintă reabsorbţia obligatorie, restul de 19% se petrece la nivelul tubilor distali şi reprezintă reabsorbţia facultativă. Procesele de reabsorbţie prezintă mari fluctuaţii în segmentul distal al tubului, fiind dependente de numeroşi factori umorali, dar îndeosebi hormonali, şi, pentru acest motiv, ea a fost catalogată drept facultativă, desfăşurându-se în funcţie de necesităţile organismului. La nivelul tubilor proximali se reabsorb în întregime: glucoza, mari cantităţi de apă (85%), Na^+ şi cationii în general, acizii aminaţi (98%), Cl^- (99%), HCO_3^- (80%), PO_4^{3-} (95%), K^+ (100%), ureea (60%) etc. În ceea ce priveşte nivelul tubular la care are loc reabsorbţia, acesta diferă de la substanţă la substanţă. În acelaşi timp, există variaţii cantitative ale reabsorbţiei diverselor substanţe (fig. 11.8).

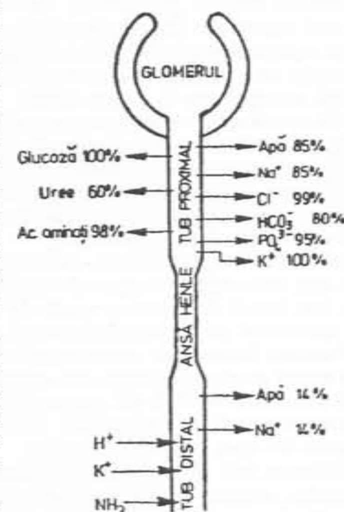


Fig. 11.8. Desfăşurarea procentuală a procesului de reabsorbţie la nivelul diverselor segmente ale tubului urinifer.

Excreţia şi secreţia tubulară. Aceste procese sunt mult mai importante la animalele inferioare şi, mai ales, la acelea care nu prezintă glomeruli (aglomerulate). La om este reprezentată de trecerea din torentul sanguin al vaselor peritubulare în lumenul tubular a unor ioni (H^+, K^+) a ureei, amoniacului, acidului hipuric sau a unor substanţe toxice, medicamentoase, care au ajuns în organism în mod accidental sau incidental.

De remarcat că, deşi prezent în aceeaşi proporţie în ultrafiltratul glomerular ca şi în plasmă, ionul de potasiu este eliminat în urina finală datorită excreţiei sale la nivelul tubului distal. Ureea ultrafiltrată este în mare parte reabsorbită, dar ea apare într-o concentraţie mult sporită în urina finală.

Prin procesul de excreţie-secreţie se realizează îndepărtarea principalilor produşi toxici din plasmă. Gradul de purificare a plasmei poate fi urmărit, de asemenea, prin intermediul coeficientului de depuraţie plasmatică *(clearance)* a unor substanţe care sunt prelucrate în acest mod.

Rolul tubului proximal. Principalele funcţii ale tubului proximal sunt:

a) reabsorbţia celei mai mari părţi din apa şi substanţele solvite, filtrate la nivel glomerular;

b) reabsorbţia prin endocitoză a cantităţilor reduse de proteine care au traversat membrana glomerulară;

c) favorizarea eliminărilor de produşi finali de catabolism fie prin limitarea reabsorbţiei lor tubulare (ureea şi acidul uric), fie prin procesul de secreţie (acidul uric, acizi şi baze organice endogene);

d) începerea procesului de acidifiere a urinei, sinteza şi secreţia de amoniac, participând astfel la excreţia produşilor acizi de metabolism;

e) secreţia unor medicamente introduse în organism;

f) sinteza principalului metabolit activ al vitaminei D (1,25-dihidroxicalciferol) din 25-hidroxicalciferolul de origine hepatică.

Aceste activităţi, care se desfăşoară la nivelul tubului proximal, sunt modulate în principal de factori intraluminali şi peritubulari.

Factorii intraluminali. Creşterea debitului masic al substanţelor dizolvate ca rezultat al creşterii fie a debitului tubular, fie a concentraţiei acestor substanţe antrenează o creştere a reabsorbţiei proximale. Această ajustare a reabsorbţiei proximale la debitul masic pare să fie explicat în mod esenţial prin creşterea concentraţiei medii a substanţelor în momentul în care debitul creşte.

In vivo, reabsorbţia proximală variază direct proporţional cu debitul de filtrare glomerulară, atât pentru apă, cât şi pentru cea mai mare parte a substanţelor solvite. Există, deci, un „echilibru glomerulo-tubular" exprimat pentru o substanţă dată prin constanţa raportului între cantitatea de substanţă reabsorbită la nivelul tubului şi cantitatea filtrată. Echilibrul glomerular funcţionează în vederea limitării aportului de apă şi substanţe solvite către porţiunea distală a nefronului, a cărui capacitate de transport este limitată.

Creşterea debitului tubular proximal influenţează în aceeaşi măsură şi secreţia anumitor substanţe. Este cazul amoniacului, al cărui debit de difuziune din celulă în urină creşte direct proporţional cu creşterea debitului urinar tubular şi, în acest mod, se neutralizează o cantitate mai mare de H^+ secretaţi de celulele tubulare, întrucât amoniacul se transformă cu uşurinţă în radical amoniu (NH_4^+).

Factorii fizici peritubulari. Lichidul tubular (apa şi elementele solvite), odată trecut din lumen în interstiţiul peritubular, trebuie să intre în capilarul peritubular traversând endoteliul acestuia. Această a doua etapă se realizează prin intermediul factorilor fizici; diferenţa de presiune hidrostatică, coloidosmotică şi, în mod accesoriu, datorită particularităţilor de permeabilitate pentru proteine ale capilarelor peritubulare. Rezultanta interacţiunii acestor factori este de 15–20 mmHg în direcţia interstiţiu-lumen capilar, realizând astfel trecerea apei şi a elementelor solvite în capilar. Este lesne de înţeles că variaţii ale factorilor sus-menţionaţi vor putea să modifice şi reabsorbţia tubulară proximală.

În acest caz, sunt posibile două mecanisme. Unul dintre acestea, denumit generic *„back-leak"* (scurgere îndărăt), ar fi responsabil de creşterea presiunii în spaţiul intercelular limitat de membrana bazală şi membranele latero-bazale dintre două celule (fig. 11.9). Acest fenomen poate să se dezvolte fie printr-o creştere a presiunii hidrostatice sau diminuarea presiunii coloidosmotice a sângelui din capilarele peritubulare. Creşterea presiunii în spaţiul intercelular ar disocia joncţiunile strânse facilitând astfel retrodifuziunea lichidului reabsorbit (apă şi substanţe solvite) în lumenul tubular. Procesul de *„back-leak"* ar avea ca rezultat o diminuare a reabsorbţiei nete la nivelul tubului proximal.

Cercetări recente par să demonstreze existenţa unui flux net de apă transcelular şi mai puţin sau deloc prin joncţiunile intercelulare. Se pare că o creştere a presiunii hidrostatice ar creşte permeabilitatea joncţiunilor intercelulare pentru solviţi (fig. 11.10). În acest caz, deplasarea solvenţilor s-ar face conform gradientelor de concentraţie. În cazul anionului bicarbonic, aminoacizilor, glucozei, pentru care gradientul favorizează retrodifuziunea, s-a pus în evidenţă un flux pasiv de retrodifuziune a acestor substanţe. Dimpotrivă, în cazul clorului, pentru care gradientul favorizează reabsorbţia, creşterea presiunii hidrostatice ar trebui să crească procesul de reabsorbţie. În acelaşi timp, s-a demonstrat că o diminuare a concentraţiei protidelor peritubulare, deci şi a presiunii coloidosmotice, diminuează reabsorbţia activă transcelulară a NaCl.

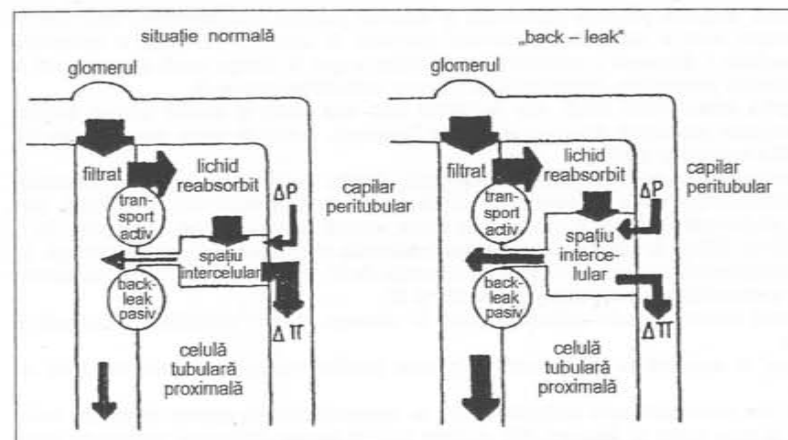


Fig. 11.9. Efectele factorilor peritubulari în procesul de reabsorbţie la nivelul tubului proximal (ipoteza „back-leak"). ΔP, diferenţa de presiune. Δπ, diferenţă osmotică.

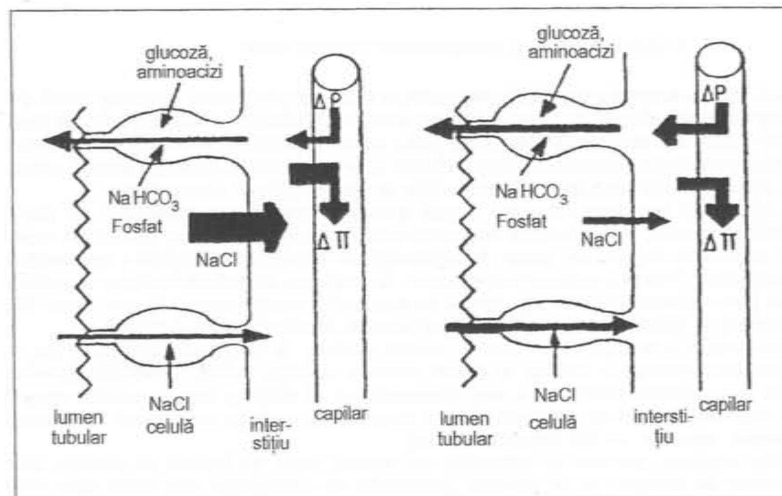


Fig. 11.10. Nouă ipoteză privind intervenţia factorilor peritubulari în procesul de reabsorbţie proximală. ΔP, diferenţă de presiune. Δπ, diferenţă osmotică.

În acest mod, creşterea presiunii hidrostatice şi scăderea presiunii coloidosmotice, care apar în condiţiile expansiunii acute a volumului extracelular, determină în ansamblu o scădere a reabsorbţiei solviţilor şi, consecutiv, o diminuare a reabsorbţiei transcelulare a apei. O situaţie opusă apare în cazul în care creşte rata filtrării glomerulare, determinând şi creşterea reabsorbţiei proximale.

Rolul tubului distal. Tubul distal, care se întinde între ansa Henle şi canalul colector cortical, reprezintă o formaţiune heterogenă din punct de vedere funcţional. Astfel, în prima parte a sa are loc reabsorbţia activă a sodiului şi calciului.

Următoarele porţiuni au celule cu proprietăţi funcţionale diferite. Celulele principale se caracterizează prin procese de reabsorbţie a Na^+ şi secreţie de K^+ ce depind de activitatea Na^+, K^+–ATPazei, care funcţionează la nivelul polului bazal al celulei. Alte celule, numite intercalare, sunt specializate fie în secreţia de H^+, fie de HCO_3^-. În acest sector, hormonul antidiuretic creşte permeabilitatea pentru apă, iar aldosteronul creşte activitatea pompelor de Na^+, K^+ şi a secreţiei de H^+, în timp ce la nivelul polului luminal al celulei creşte permeabilitatea membranară pentru Na^+ şi K^+.

Rolul tubului colector. Canalul colector prezintă, de asemenea, o mare variabilitate funcţională de la o zonă la alta.

În porţiunea sa corticală se petrec aceleaşi procese descrise pentru segmentele terminale ale tubului distal.

Segmentul care traversează zona medulară externă se caracterizează prin procese de secreţie activă a ionilor de H^+. În acest sector se formează NH_4 şi fosfat acid, în schimb diminuează schimburile active de Na^+ şi K^+, pentru a face loc schimburilor pasive în sens invers. În această parte a tubului contort, aldosteronul nu mai are efect decât asupra secreţiei ionilor de hidrogen.

În partea iniţială a tubului colector care traversează zona medulară internă, hormonul antidiuretic are acţiunea maximală asupra permeabilităţii pentru apă şi mai puţin pentru uree, producându-se o reabsorbţie proporţională de apă şi concentrarea ureei, în timp ce, în ultima porţiune (papilară), permeabilitatea peretelui tubular pentru uree este controlată de către homonul antidiuretic. Celulele principale din structura tubului colector care traversează zona medulară internă desăvârşesc procesul de reabsorbţie a Na^+ şi de acidifiere a urinei, al cărei pH poate să scadă până la valori de 5.

11.2.2.1. Mecanismul transporturilor tubulare renale

Reabsorbţia şi secreţia tubulară a majorităţii substanţelor se realizează prin procese de aceeaşi natură, dar care diferă între ele numai prin direcţia în care se efectuează schimbul de substanţe. Caracterul activ sau pasiv al transportului este discutat atât pentru reabsorbţia, cât şi pentru secreţia tubulară. Reabsorbţia şi secreţia activă presupun existenţa unor mecanisme enzimatice, capabile să preia şi să transporte din, sau înspre lumenul tubular diferite substanţe organice sau minerale împotriva gradientelor de concentraţie sau electro-chimice.

De multe ori, acelaşi mecanism enzimatic asigură transportul mai multor constituenţi, de obicei înrudiţi, din filtratul glomerular. Dar şi în cazul unor mecanisme de transport mai strict specializate există numeroase verigi enzimatice comune sau puncte de interferenţă ale acestora, care implică o concurenţă a mai multor substanţe pentru folosirea aceluiaşi lanţ enzimatic. În acest sens, aşa-numita inhibiţie competitivă se poate manifesta între substanţe având în mod normal un transport în acelaşi sens sau în sens invers. Din acest motiv, se observă că diferitele substanţe traversează peretele tubular în manieră diferită.

Mărimea reabsorbţiei şi secreţiei active poate fi limitată cantitativ de un anumit plafon, care ţine de existenţa unei capacităţi maxime de transfer la nivelul celulelor tubulare. Astfel, reabsorbţia glucozei, fosfatului, acidului uric, acidului ascorbic şi a unor aminoacizi, ca, de altfel, şi secreţia acizilor organici slabi şi a bazelor organice puternice se realizează printr-un mecanism de transport activ limitat la o anumită capacitate de transport enzimatic — Tm (transport maxim).

În cazul altor substanţe, procesul de reabsorbţie sau secreţie activă nu depinde de saturarea unor mecanisme enzimatice de transport, ci de mărimea gradientului de concentraţie care există între polul luminal şi cel capilar al celulei tubulare. Pe de altă parte, acest tip de transport depinde de timpul de contact al ultrafiltratului cu epiteliul tubular. Reabsorbţia sodiului şi bicarbonatului, ca şi secreţia potasiului şi a ionilor de hidrogen se realizează prin mecanisme de acest tip.

Ambele modalităţi de transfer discutate anterior se produc cu cheltuială de energie, sunt, deci, forme ale transportului activ.

În afara transportului activ, există un alt tip de mecanism de transport, numit, deoarece nu cere cheltuială energetică, transport pasiv, şi care se realizează prin simplă difuziune. Procesul ascultă de legi pur fizice (gradiente osmotice, de concentraţie, electrice etc.) şi presupune o mare difuzibilitate a substanţei în cauză prin membrana celulară.

Prin acest mecanism se reabsorb ureea, apa şi se secretă NH_3 şi roşu neutru etc.

Noţiunea de Tm se aplică atât reabsorbţiei, cât şi secreţiei tubulare active.

La concentraţii plasmatice mici ale glucozei şi acidului paraaminohipuric (PAH), ca prototipuri de substanţe transportate activ prin Tm, cantităţile prezentate tubilor renali sunt în întregime reabsorbite şi, respectiv, secretate. Pe măsură ce concentraţiile plasmatice ale celor două substanţe cresc, creşte şi cantitatea care ajunge la nivelul tubilor renali (încărcarea tubulară); ele vor fi însă reabsorbite, respectiv, secretate în totalitate, atât timp cât încărcarea tubulară nu depăşeşte capacitatea enzimatică de transport a celulelor tubulare. Din momentul în care această capacitate de transport a fost depăşită, glucoza apare în urină, iar secreţia PAH scade faţă de nivelul concentraţiei în plasmă.

Prin definiţie, deci, un maxim al transportului poate fi atins numai atunci când celulele tubulare se pot afla în prezenţa unor cantităţi de substanţe mai mari decât acelea pe care le pot transporta.

Mecanismul reabsorbţiei glucozei. Cantitatea de glucoză din sânge (glicemia) se menţine prin mecanisme nervoase şi umorale la valori relativ constante şi este în jur de 1 g/l. În aceste condiţii, aşa cum am mai arătat, glucoza filtrată la nivelul glomerulilor este în totalitate reabsorbită pe parcursul primei treimi a tubului proximal, aşa încât, în mod normal, ea nu apare deloc în urina finală.

Mecanismul reabsorbţiei glucozei este relativ bine cunoscut. Într-un prim moment, hexokinaza bogat reprezentată în membrana celulară a tubului proximal transformă glucoza în glucoză 6-fosfat. Într-o a doua etapă, sub acţiunea glucozo-6-fosfatazei, esterul fosforic al glucozei pune în libertate glucoza, care difuzează prin celula tubulară şi este retrimisă în circulaţie. Un argument în favoarea acestei păreri este şi faptul că fluorizina inhibă reabsorbţia glucozei. Se ştie că fluorizina blochează fosforilarea şi, astfel, produce glucozurie, sindrom realizat în cursul diabetului renal.

În mod normal, până la concentraţii de 1,7–1,8 g/l, glucoza este în întregime reabsorbită la nivelul tubului proximal. Peste aceste valori ale glicemiei, în urină apar cantităţi mici de glucoză. De altfel, în momentul apariţiei glucozuriei există o încărcare tubulară egală cu 220–250 mg/min. Întrucât se pare că o parte din nefroni au o capacitate de transport mai crescută, reabsorbţia glucozei filtrate continuă să se producă din ce în ce mai mult pe măsură ce cresc valorile glicemiei. Capacitatea de reabsorbţie a tuturor nefronilor este depăşită atunci când încărcarea tubulară ajunge la 350–400 mg/min. Pentru orice creştere ulterioară a valorilor glicemiei, excreţia urinară a glucozei creşte paralel cu cantitatea filtrată (fig.11.11).

Din figură se observă că glucoza filtrată creşte proporţional cu creşterea concentraţiei ei plasmatice – dreapta ce trece prin origine. De asemenea, se poate observa că în urină apare glucoza numai după ce concentraţia sa plasmatică depăşeşte 1,8 mg/dl.

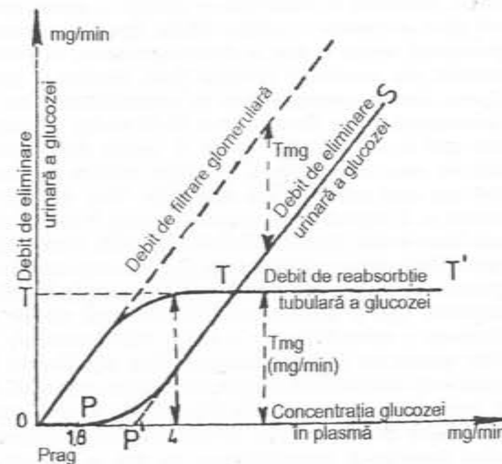


Fig. 11.11. Dinamica filtrării şi reabsorbţiei glucozei la nivelul rinichiului. P, limita reabsorbţiei maxime a glucozei (transport maxim). Tmg, transportul maxim în mg.

Spre deosebire de reabsorbţia proximală, transportul activ al sodiului la nivelul tubului distal se află sub dependenţa hormonală. Aldosteronul controlează această reabsorbţie, favorizând pătrunderea sodiului în mediul intracelular printr-o acţiune permisivă a proteinelor sintetizate în celula tubulară: această permează ar facilita intrarea apicală a sodiului. O altă posibilitate de acţiune s-ar realiza prin stimularea lanţurilor enzimatice care participă la producerea unor componenţi ai sistemului macroergic care aprovizionează pompa de sodiu. În sfârşit, reabsorbţia distală s-ar realiza printr-o activare a pompei de sodiu sau prin formarea unei pompe noi de sodiu. Această nouă enzimă este tot o ATPază, Na^+, K^+-dependentă, dar, de data aceasta, acţiunea ei s-ar manifesta la nivelul polului bazal al celulei tubulare.

Activitatea pompelor s-ar desfăşura în sensul unei funcţionări cuplate, având drept rezultat o reabsorbţie activă a sodiului, realizată printr-un schimb ionic. Pentru fiecare ion de sodiu reabsorbit, celula tubulară elimină în lumen un ion de hidrogen sau un ion de potasiu. O altă caracteristică a reabsorbţiei distale a sodiului este şi aceea că datorită ei se ajustează cantitatea de Na eliminată la exterior prin intermediul urinei. Deci, reabsorbţia distală este în funcţie de necesităţile de eliminare sau conservare a Na^+ în organism. Modul în care se desfăşoară această reabsorbţie evidenţiază, în acelaşi timp, şi influenţa pe care o exercită asupra transportului de Na timpul de contact al lichidului tubular cu epiteliul tubului distal. Dacă fluxul urinar din acest segment este mult crescut, se va scurta corespunzător şi timpul aflat la dispoziţia lichidului tubular pentru realizarea schimburilor ionice. În acest caz, deşi osmolaritatea urinei va fi scăzută, cantitatea de sodiu eliminat prin urină va creşte. Rezultatul respectiv se obţine indiferent de mecanismul creşterii vitezei de circulaţie a lichidului tubular (diureza osmotică sau apoasă etc).

Transportul activ al sodiului în regiunea distală a nefronului reprezintă, în acelaşi timp, unul din mecanismele principale prin care se realizează şi menţin diferenţele de osmolaritate între diferitele regiuni ale rinichiului. Acest gradient osmotic este absolut necesar mecanismului de concentrare şi diluţie a urinei. În procesul de transport al Na prin tubi către plasma sanguină intervine şi renina prin octapeptidul activ – angiotensina II, care îşi realizează efectele atât prin mecanism direct celular, cât şi indirect, prin modificări de hemodinamică (fig. 11.16).

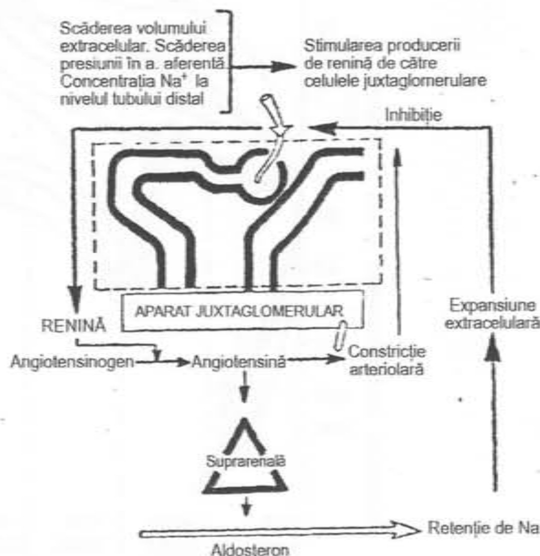


Fig. 11.16. Participarea sistemului renină-angiotensină la procesul de reabsorbţie a Na^+ la nivelul tubului distal.

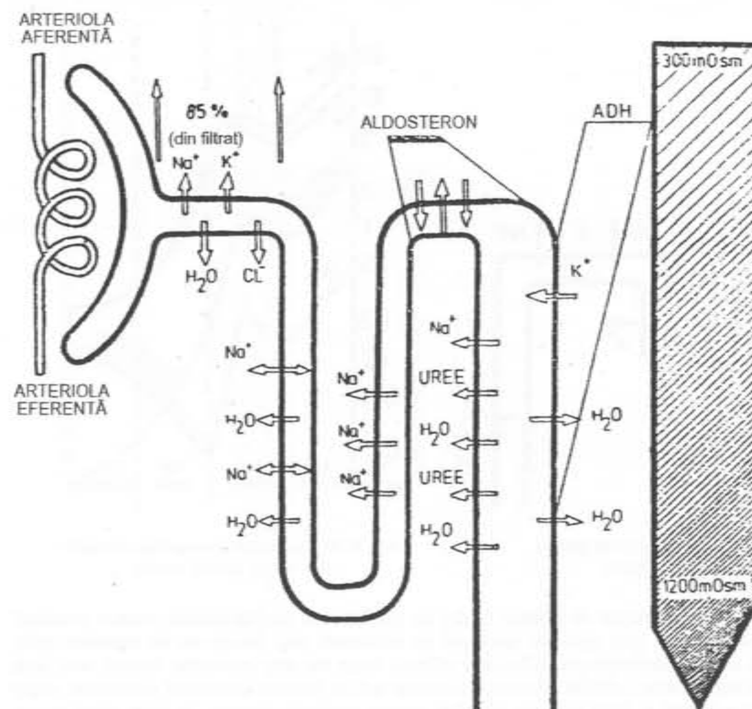


Fig. 11.17. Etapele de reabsorbţie a apei, sodiului, potasiului şi ureei de-a lungul tubului urinifer.

Reabsorbţia apei. Dacă apa se filtrează integral şi fără intervenţia unor mecanisme particulare la nivelul glomerulului şi numai în funcţie de anumiţi parametri fizici obligatorii, procesul de prelucrare pe care îl suportă urina primitivă de-a lungul segmentelor tubulare este mult mai complex (fig. 11.17).

În concepţia lui Smith (1951), acceptată în parte şi astăzi, în segmentul tubular proximal reabsorbţia activă de sodiu este urmată de o retroresorbţie pasivă (80%), dar obligatorie, a apei, care afectează 7/8 din apa filtrată. La nivelul ansei Henle se reabsorb 6% din cantitatea de apă filtrată. Se pare că reabsorbţia apei se face numai la nivelul segmentului descendent al ansei. În schimb, la nivelul tubului contort distal, 9% din apa filtrată se reabsorb, iar în tubul colector 4%. Reabsorbţia apei la nivelul tubului contort distal şi al tubilor colectori se face în prezenţa ADH.

Transportul ionului de potasiu prin epiteliul tubular. Filtrat în concentraţie echivalentă cu valoarea sa din plasmă, 4 mEq/l, ionul de potasiu este excretat prin urină doar în cantitate de aproximativ 15% din valoarea sa filtrată. Dacă însă se administrează unui subiect săruri de potasiu în cantitate crescută sau dacă secreţia ionilor de hidrogen este inhibată, ionul de potasiu se elimină mult mai mult, ajungând până la o valoare de aproximativ două ori faţă de fluxul de filtrare. Aceste observaţii scot în evidenţă clar existenţa, alături de fenomenele de reabsorbţie, şi a procesului de secreţie a acestui ion de-a lungul tubului urinifer (fig. 11.18).

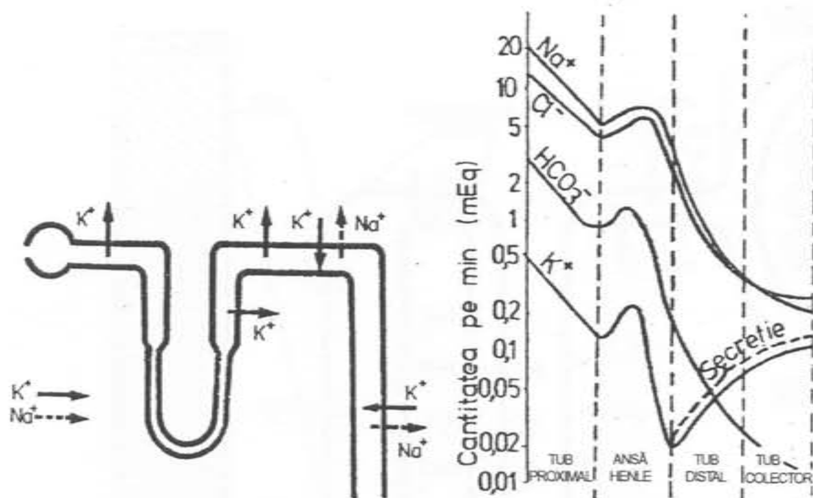


Fig. 11.18. Bilanţul ionului de potasiu la nivelul rinichiului.

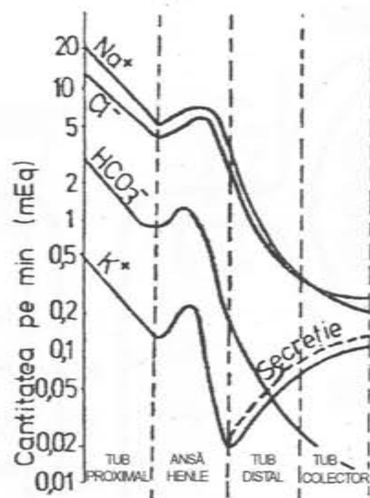


Fig. 11.19. Transportul principalilor electroliţi de-a lungul tubului urinifer.

Procese de reabsorbţie a ionilor de potasiu au loc cu precădere la nivelul tubului contort proximal. Trecerea K^+ din urina primară prin epiteliul proximal se realizează prin fenomene de transport activ, întrucât, chiar atunci când concentraţia potasiului este scăzută, acest ion este reabsorbit datorită unei forţe electrice furnizate de negativitatea relativă a lumenului tubular faţă de lichidul interstiţial peritubular. Acest proces de reabsorbţie continuă şi după trecerea de tubul contort proximal deoarece în tubul distal ajunge o mică fracţiune de K^+ filtrat (fig. 11.19).

La nivelul tubului contort distal, ionul de potasiu este în general secretat în urină la schimb cu ionii de sodiu. Acest proces continuă şi în tubul colector, fiind rezultatul unui gradient electric ridicat, cu negativitatea în lumenul tubular, realizat de reabsorbţia activă a Na^+. Acest gradient electric determină ionii de potasiu să difuzeze în urină prin membrana celulei distale, care prezintă o mare permeabilitate pentru ionul respectiv. Singura forţă care se opune este însă transportul activ de K^+ din lumenul tubular. Cantitatea de potasiu secretat de-a lungul porţiunii distale a nefronului este în funcţie de balanţa dintre aceste două procese. Dacă rezerva de sodiu este reabsorbită înainte de capătul nefronului, forţa generată prin transportul Na^+ scade şi atunci K^+ este preluat din urină în cantităţi foarte mari, chiar şi la acest nivel.

Eliminarea K^+ la nivelul rinichiului depinde astfel de mai mulţi factori:

- concentraţia intracelulară a K^+ şi, în mod particular, în celulele tubului renal. Eliminarea sa este, în schimb, foarte puţin influenţată de nivelul potasemiei;
- cantitatea de sodiu ce trebuie reabsorbită;
- necesităţile de excreţie a ionilor de hidrogen de către tubii renali. Secreţia de H^+ tinde să reducă eliminarea K^+ prin reducerea gradientului creat de reabsorbţia Na^+;
- capacitatea mecanismelor de schimb. Am arătat că reabsorbţia activă a Na^+ la nivelul tubului distal este controlată de mineralocorticoizi. Existenţa unei secreţii adecvate de aldosteron de către corticosuprarenală întreţine acest mecanism de transport;
- toleranţa pentru ionul de potasiu. Deşi mecanismul prin care se realizează nu este clar, se cunoaşte observaţia că excreţia potasiului este facilitată prin administrarea repetată a acestui ion.

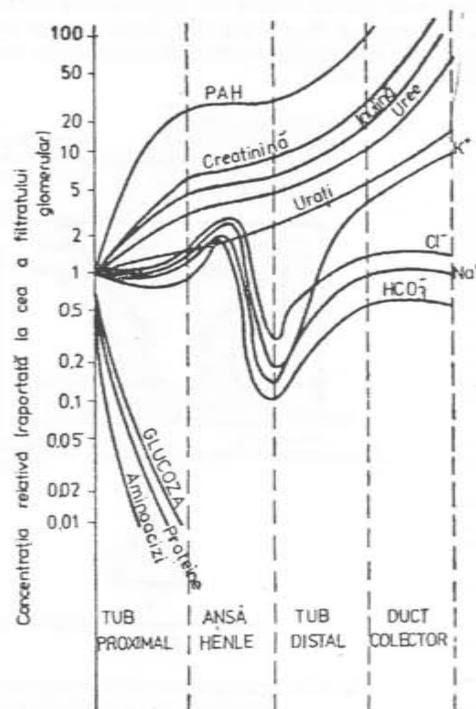
Transportul unor substanţe cu valoare nutritivă pentru organism. În ultrafiltratul glomerular trec din plasma sanguină numeroase substanţe cu importanţă nutritivă pentru organism. Dintre acestea cităm în primul rând glucoza, mici cantităţi de proteine, acizi aminaţi, vitamine etc. În mod normal, aşa cum s-a arătat mai înainte, acestea sunt în totalitate sau aproape complet reabsorbite la nivelul tubului contort proximal.

O particularitate deosebită o prezintă mecanismul de reabsorbţie a proteinelor. Este cunoscut faptul că aproximativ 30 g de proteine trec prin membrana filtrantă în decurs de 24 de ore. Aceasta ar reprezenta o pierdere enormă pentru organism dacă ele nu ar fi readuse în torentul circulator. Întrucât macromoleculele proteice au dimensiuni mult prea mari pentru a putea fi transportate prin mecanisme obişnuite, trecerea lor prin membrana celulei tubului proximal se realizează prin fenomene de pinocitoză. După ce proteina a fost introdusă în citoplasmă celulară prin intermediul veziculaţiei membranare, ea este hidrolizată de către enzime specifice în aminoacizii constituenţi. Aceşti acizi aminaţi sunt apoi trecuţi printr-un fenomen de transport activ, la nivelul membranei polului bazal al celulei proximale, în lichidul peritubular (fig. 11.20).

Transportul ureei de-a lungul tubului urinifer. Datorită reabsorbţiei apei, prin gradient osmotic, la nivelul tubului urinifer, concentraţia ureei în lichidul tubular creşte, astfel încât se realizează un gradient de concentraţie pentru această substanţă între compartimentul intranefronal şi lichidul interstiţial al rinichiului. Această diferenţă de concentraţie obligă ureea să difuzeze din interiorul tubului către interstiţiul renal.

Trecerea ureei, ca de altfel şi a altor substanţe prin epiteliul tubular, este dictată, pe de o parte, de cantitatea de apă reabsorbită (realizarea gradientului), cât şi de permeabilitatea membranei tubulare pentru substanţa respectivă.

Fig. 11.20. Dinamica transportului unor substanţe organice şi anorganice de-a lungul tubului urinifer.



În general, permeabilitatea membranelor celulare pentru uree este suficient de ridicată. Datorită acestui fapt, în condiţiile în care se produce concentrarea acestei substanţe în lichidul tubular, ea are tendinţa să retrodifuzeze spre spaţiul interstiţial. Totuşi, este cunoscut faptul că, în urina finală, ureea este mult mai concentrată decât în plasmă. Acest fenomen este rezultatul variaţiilor de permeabilitate a epiteliului diferitelor segmente ale tubului urinifer (situaţie discutată şi în cazul transportului apei) şi al mecanismului de menţinere a unei concentraţii ridicate de uree în păturile profunde ale medularei rinichiului. Cantitatea de uree filtrată la nivelul glomerulilor renali este în funcţie de fluxul de filtrare glomerulară. Din această fracţie filtrată, un procent de aproximativ 30–40 este reabsorbit la nivelul tubului proximal. Procese de difuziune a ureei din urină în spaţiul interstiţial se petrec şi la nivelul tubului distal.

Datorită dispoziţiei particulare a vaselor sanguine în zona medulară a rinichiului, care realizează un adevărat dispozitiv de schimburi contracurent, ureea difuzată în interstiţiul zonelor profunde nu poate fi reluată în torentul circulator, aşa cum s-ar întâmpla în cortexul renal. Din această cauză, concentraţia peritubulară a ureei în zonele medulare profunde este mult mai ridicată decât în urină. Fenomenul respectiv are consecinţe funcţionale deosebit de importante:

– cantitatea de uree pierdută de urină este redusă, deoarece gradientul de concentraţie este redus;

– efectul osmotic al ureei din urina tubului colector este contrabalansat în cea mai mare parte de către ureea din spaţiul interstiţial;

– o parte din ureea intrată în ramul descendent al ansei Henle este recirculată prin sistemul tub distal-tub colector. Acest ultim proces a fost pus în evidenţă prin studii de micropuncţie tubulară, care au arătat că urina primeşte de-a lungul ansei Henle o cantitate de uree echivalentă cu aproximativ jumătate din valoarea filtrată. În acest fel, o mare parte din ureea retrodifuzată din tubul colector este recirculată în tubul distal şi doar o foarte mică parte este preluată de circulaţia sanguină a medularei.

Reciclajul medular. Procesul de reciclare medulară este reprezentat prin intrările în braţul descendent subţire al ansei Henle de uree, potasiu, amoniac şi sodiu, care provin din porţiunea groasă a braţului ascendent în cazul Na^+, Cl^-, NH_4^-, ureei şi din canalul colector medular în cazul K^+ şi ureei (fig. 11.21). În acest mod are loc o creştere a concentraţiei substanţelor respective în interstiţiul medularei interne.

Acest reciclaj limitează, astfel, reabsorbţia de Na^+, K^+ şi uree şi/sau favorizează secreţia de NH_3 şi K^+, permiţând menţinerea excreţiei unei anumite substanţe în ciuda unui debit urinar foarte scăzut în caz de restricţie hidrică. De fapt, pentru substanţele transportate în canalul colector la nivelul zonei medulare interne, cum ar fi Na^+ şi ureea, care sunt reabsorbite, NH_3 secretat şi K^+, fie reabsorbit, fie secretat, efectul variaţiilor considerabile ale reabsorbţiei de apă (în cazul restricţiei hidrice sau încărcării apoase), responsabile de variaţiile de concentraţie în sens invers, ar putea să inducă variaţii importante ale transportului lor. În cazul restricţiei hidrice, concentraţiile luminale foarte crescute de Na^+, K^+ şi uree ar putea să antreneze o reabsorbţie importantă a acestor ioni, iar ionii NH_4^- secretaţi ar trebui să fie în mare parte reabsorbiţi.

Organismul evită aceste efecte prin posibilitatea de a realiza variaţii ale concentraţiei unei substanţe date în interstiţiul medularei interne, în paralel cu concentrarea sa în lichidul tubular, în aşa fel încât diferenţa de concentrare să rămână constantă. Deci, prin procesul de reciclare în medulara rinichiului este posibilă această ajustare de concentrare.

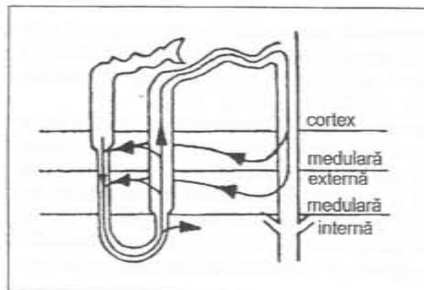


Fig. 11.21. Desfăşurarea procesului de reciclaj medular al soluţiilor.

11.2.2.2. Mecanismele de diluţie şi concentrare a urinei

Faptul că rinichiul este capabil să elaboreze urină, a cărei densitate poate să varieze în limite foarte largi (1 000–1 050), a atras atenţia specialiştilor în domeniul respectiv, întrucât nu există un mecanism activ (energetic) al transportului apei, iar, în acelaşi timp, orice mecanism osmotic trebuie să fie compatibil cu viaţa celulelor.

Dacă procesul de diluţie a urinei poate fi uşor de imaginat printr-un fenomen de decuplare a reabsorbţiei substanţelor solvite de cea a apei, procesul de concentrare este departe de a fi uşor de explicat, întrucât sunt circumstanţe în care urina trebuie să fie atât de concentrată încât să se poată elimina maximum de produşi nefolositori organismului şi, în acelaşi timp, să se reţină cât mai multă apă.

Enunţat sub forma unei ipoteze încă din 1942 (Kuhn), „mecanismul de concentrare a urinei prin contracurent" are la bază observaţii de fiziologie comparată şi confirmări de natură experimentală; el conţine încă unele semne de întrebare legate de explicarea proceselor atât de diferenţiate ce se petrec de-a lungul tubului urinifer şi al celorlalte formaţiuni intrarenale.

S-a observat că doar animalele care au rinichii dotaţi cu ansă Henle sunt capabile să realizeze o urină concentrată, iar osmolaritatea acesteia poate să ajungă la valori cu atât mai mari, cu cât această formaţiune este mai bine dezvoltată (şoarecele de deşert). Dispoziţia paralelă a celor două ramuri ale ansei Henle şi a canalelor colectoare apropie foarte mult morfo-fiziologia renală de sistemele fizice care funcţionează prin schimburi în contracurent şi de multiplicare în contracurent (fig. 11.22).

Mecanismul fizic de concentrare prin contracurent presupune existenţa unui flux lichidian constant prin două tuburi comunicante despărţite de un perete permeabil la apă şi impermeabil pentru solviţi (A). Menţinerea fluxului constant reclamă realizarea unei diferenţe de presiune hidrostatică între capătul de adducţie şi cel de evacuare. Această diferenţă trebuie să fie cu atât mai mare, cu cât orificiul de comunicare dintre cele două ramuri este mai îngust. Practic, se poate considera că, în aceste condiţii, presiunea este aproximativ constantă de-a lungul întregii ramuri descendente (P) şi ascendente (p), dar cu valori mai mici în ramul ascendent. Datorită gradientului presional transversal, prin cloazonul M trece numai apa din compartimentul cu presiune hidrostatică mai mare (P) în cel cu joasă presiune (p), realizându-se o concentrare progresivă către zonele cele mai profunde ale sistemului.

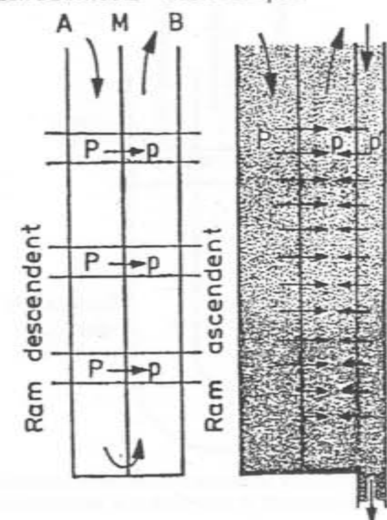


Fig. 11.22. Mecanismul fizic de concentrare prin contracurent. A, intrare. B, ieşire. M, difuziune membranară. P, permeabilizarea.

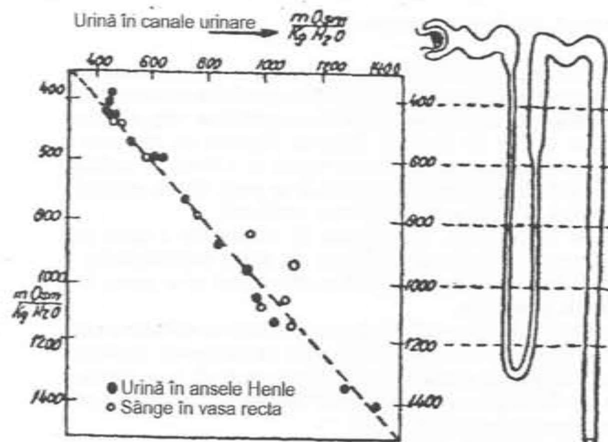


Fig. 11.23. Evoluţia valorilor osmolarităţii în sens cortico-medular la nivelul parenchimului renal.

Acest sistem poate fi completat cu un al treilea tub (B), lipit ramurii ascendente a sistemului „în U". Dacă şi peretele lor despărţitor este permeabil numai la apă, are loc acelaşi fenomen de concentrare a soluţiei către zonele inferioare. Ultimul model poate fi comparat cu dispoziţia ansei Henle şi a tubului colector în parenchimul renal.

Ulterior, Wirz şi colaboratorii au pus în evidenţă prin micropuncţie nefronală şi interstiţială o creştere progresivă a osmolarităţii lichidiene dinspre zona corticală spre medulara profundă. S-a observat astfel că presiunea osmotică a urinei finale depinde de gradientul osmolar cortico-medular.

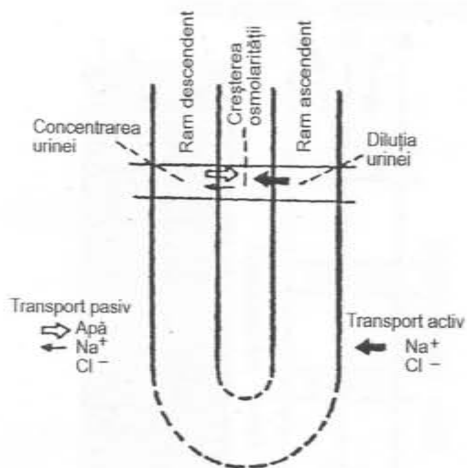


Fig. 11.24. Reprezentarea schematică a procesului de concentrare a urinei în ramul descendent al ansei Henle şi în interstiţiul renal.

Osmolaritatea normală a ultrafiltratului glomerular este de 300 mOsm/l şi ea se echilibrează cu presiunea osmotică a lichidului interstiţial de la acelaşi nivel. Cu cât se avansează către părţile cele mai profunde ale medularei, presiunea osmotică creşte, ajungând la nivelul papilei renale între 1 200–1 400 mOsm/l. Originea acestei importante creşteri a osmolarităţii în zonele profunde ale medularei este, în special, rezultatul transportului activ al Na^+ şi Cl^-, dar şi al transportului ureei şi al altor ioni (fig. 11.23).

Menţinerea gradientului de osmolaritate cortico-medular este nu numai rezultatul transportului activ de la nivelul ramului ascendent şi tubului colector, ci şi al diferenţei de flux sanguin între diversele zone ale rinichiului (1–2% din fluxul sanguin renal în medulara profundă, faţă de 80–90% în corticală), iar, pe de altă parte, şi al dezvoltării unui mecanism de contracurent la nivelul ansei Henle şi al vaselor drepte, tributare nefronilor juxtamedulari, care plonjează adânc în zona medulară (fig. 11.24).

Mecanismul contracurent se desfăşoară într-un sistem în care lichidul se scurge într-un tub în formă de buclă alungită, în care cele două anse sunt foarte aproape una de cealaltă, în aşa fel încât ele pot să-şi schimbe diferiţii constituenţi. Dacă schimburile între cele două fluxuri se petrec în mod adecvat, acest sistem poate să ajungă să realizeze o concentrare importantă a substanţelor la nivelul vârfului buclei. Ramul descendent al ansei Henle se consideră a fi permeabil la apă, aşa încât aceasta părăseşte lumenul tubular datorită gradientului osmolar tub-interstiţiu, realizându-se astfel concentrarea urinei către vârful ansei. Procesul de concentrare a urinei în ansă este amplificat de transportul activ al sodiului şi clorului din ramul ascendent în interstiţiu, iar, de aici, prin fenomenul de difuziune, în ramura descendentă, întrucât aceasta este permeabilă pentru ionii respectivi! Clorura de sodiu transportată în ramul descendent ajunge prin bucla ansei din nou în ramul ascendent, pentru a fi din nou transportată activ. Aceşti ioni se adaugă celor veniţi odată cu filtratul glomerular şi ajung în sistemul tubular, de unde, în aceeaşi măsură, sunt transportaţi în afara ramurii ascendente. Se observă, astfel, că nivelul clorurii de sodiu poate să crească considerabil în lichidul tubular, datorită, pe de o parte, fenomenului de retransport, iar, pe de altă parte, prin aportul constant al ionilor respectivi ca urmare a procesului de filtrare glomerulară. Acest mecanism realizat prin intermediul ansei Henle este numit „de contracurent multiplicator", întrucât de fiecare dată când ClNa reface un tur al circuitului în ansă îşi „multiplică" concentraţia în zona medulară.

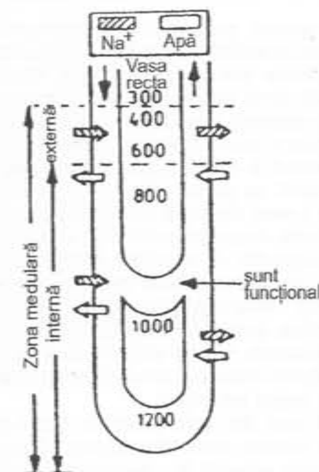


Fig. 11.25. Mecanismul de concentrare în vasele drepte.

Fluxul sanguin din vasele drepte realizează, de asemenea, un sistem care funcţionează prin mecanism de concentrare prin contracurent, contribuind astfel la concentrarea clorurii de sodiu şi a ureei la nivelul medularei (fig. 11.25). Particularităţile circulaţiei sanguine în aceste vase determină scoaterea doar a unor cantităţi foarte mici de clorură de sodiu din interstiţiul medular, menţinându-se astfel puternicul gradient osmolar cortico-medular.

Datorită proceselor mai sus prezentate, osmolaritatea lichidului intratubular suferă modificări cantitativ-calitative la trecerea sa prin diferitele segmente ale tubului urinifer.

La nivelul tubului proximal, întrucât epiteliul tubular este permeabil în aceeaşi măsură atât pentru apă, cât şi pentru solviţi, are loc o reabsorbţie izoosmotică, aşa încât în ansa Henle intră un lichid cu osmolaritate identică (300 mOsm/l) cu a filtratului glomerular, dar cantitativ mult redusă (20% din ultrafiltrat).

În segmentul descendent al ansei Henle, osmolaritatea urinei creşte rapid datorită mai multor factori: *a)* difuziunea ionilor de sodiu şi clor din interstiţiu intraluminal; *b)* sinteza de uree şi trecerea prin difuziune în lichidul tubular; *c)* trecerea osmotică a apei din tub în interstiţiu datorită gradientului osmotic transversal. Datorită acestor fenomene la vârful ansei, volumul lichidului tubular reprezintă aproximativ 15% din cantitatea de urină primară, iar osmolaritatea este identică cu a interstiţiului (1 200–1 400 mOsm/l).

La nivelul segmentului ascendent al ansei Henle (impermeabilă pentru apă) are loc transportul activ al unei mari cantităţi de sodiu şi clor din lumen în interstiţiu, având drept consecinţă o scădere brutală a osmolarităţii urinei, până la 100–200 mOsm/l. De la acest nivel, osmolaritatea urinei depinde de procesele de reabsorbţie care au loc în segmentele distal şi colector ale tubului urinifer (fig. 11.26).

În condiţiile în care organismul are nevoie de apă pentru menţinerea homeostaziei hidrice, de la nivelul complexului hipotalamo-hipofizar se elaborează hormon antidiuretic (ADH), care, ajungând la nivel tubular, permeabilizează porţiunea distală şi tubul colector pentru apă. Lichidul care părăseşte ramul ascendent al ansei Henle pierde rapid cantităţile mari de apă şi se echilibrează osmotic cu interstiţiul, aşa încât în tubul colector urina ajunge cu o concentraţie de 300 mOsm/l. Volumul de aproximativ 5% din ultrafiltratul glomerular, reprezentând urina care abordează tubul colector, traversează prin intermediul acestuia zone cu osmolaritate din ce în ce mai crescută ale medularei şi se echilibrează aproape perfect prin

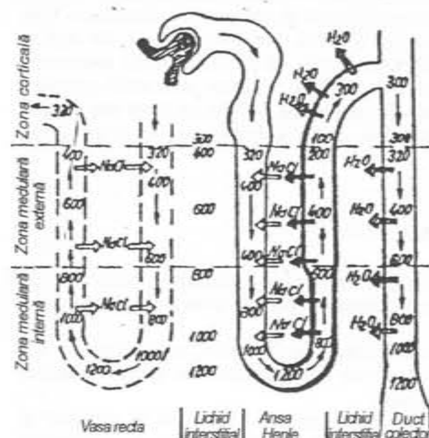


Fig. 11.26. Schemă privind mecanismul de concentrare a urinei prin contracurent multiplicator.

trecerea apei din lumen în interstițiu, astfel că urina finală ajunsă la nivelul papilei renale este concentrată (1 200 mOsm/l) și reprezintă doar 0,5–1% din valoarea ultrafiltratului glomerular.

În cazul în care organismul are un exces de apă, hormonul antidiuretic nu mai este eliberat de neurohipofiză în torentul sanguin, așa încât urina care ajunge în tubul distal cu o osmolaritate de 100–200 mOsm/l nu va mai pierde apa. Concomitent se pot reabsorbi activ, în continuare, mici cantități de sodiu și alte substanțe, producând o scădere și mai accentuată a osmolarității urinei finale, care poate ajunge în unele cazuri la aproximativ 70 mOsm/l. Hiperhidratarea determină însă și o scădere a gradientului de osmolaritate cortico-medular, o creștere a volumului sanguin, a debitului de filtrare glomerulară, a fluxului lichidului tubular și a sângelui prin vasele drepte, contribuind în ansambu la eliminarea unei cantități mari de urină finală care are, astfel, și o concentrație scăzută.

Clorura de sodiu nu este singura substanță care participă la realizarea gradientului osmolar cortico-medular. Ureea atinge valori ridicate la nivelul medularei, însă printr-un mecanism diferit de recirculare din tubul colector în interstițiu, și ramul ascendent al ansei Henle, producându-se astfel o concentrare până la 300 mOsm/l față de 4,5 mOsm cât există în ultrafiltratul glomerular.

Procesul de concentrare a ureei nu este numai factor de participare la producerea gradientului cortico-medular, ci reprezintă un mijloc de eliminare a unor cantități mari de uree, care s-ar putea concentra și prin alt mecanism încă necunoscut.

Capacitatea de concentrare și diluție a urinei poate să fie afectată în anumite circumstanțe:
- imposibilitatea echilibrării osmotice a lichidului tubular cu interstițiul medular;
- modificarea transportului de sodiu în ramul ascendent al ansei Henle;
- modificarea fluxului lichidian la nivelul tubilor contort distal și colector;
- schimbarea fluxului sanguin în zona medulară;
- modificarea cantității de uree acumulată în interstițiul medular.

11.3. PARTICIPAREA RINICHIULUI LA MENȚINEREA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Întreținerea vieții și mai ales fenomenele legate de desfășurarea în bune condiții a activității celulare reclamă în mod indispensabil menținerea constantă a reacției mediului intern (pH = 7,35–7,45). De aceea, orice variație cât de mică către aciditate sau alcalinitate a pH-ului este contracarată imediat prin intermediul sistemelor tampon care acționează la nivelul lichidelor circulante ale organismului și, în mod particular, în plasma sanguină.

Sistemele tampon discutate la capitolul de sânge reprezintă însă mecanisme temporare și, adesea, de eficacitate incompletă în restaurarea pH-ului extracelular. Datorită intervenției acestor mecanisme, hidrogenul metabolic este redistribuit în organism sub forma tamponată, însă balanța sa, cât și conținutul ionului respectiv rămân neschimbate până la intervenția rinichiului. Întotdeauna trebuie să avem în vedere că, în mod normal, în organism există permanent o tendință spre acidoză. Această acidoză este rezultatul

proceselor de catabolism celular, având drept urmare apariția acizilor fosforic, sulfuric, lactic, beta-oxibutiric etc. Acești produși reclamă pentru neutralizare aproximativ 150–200 mEq de baze pe zi, mai ales sub formă de bicarbonat. Rinichiul compensează excesul de acizi formați, excretându-i și, în același timp, recuperând bazele. Din această cauză, în marea majoritate a cazurilor, pH-ul urinei este acid (pH = 6,2–6,5).

Există mai multe mecanisme prin care rinichiul efectuează excreția de acizi și conservarea bazelor:
- secreția tubulară a ionului de hidrogen;
- reabsorbția aproape totală a bicarbonatului;
- acidifierea sărurilor fosfatice din sistemul tampon fosfat disodic-fosfat monosodic;
- excreția de amoniac.

11.3.1. SECREȚIA TUBULARĂ A IONULUI DE HIDROGEN

Secreția ionului de hidrogen în lichidul tubular se realizează continuu de-a lungul întregului tub urinifer. Astfel de procese au fost puse în evidență atât la nivelul celulelor epiteliale din tubii contorți proximal și distal, cât și în celulele tubului colector.

Mecanismul intim prin care ionul de hidrogen este trecut din citoplasma celulei epiteliale în lumenul tubular este încă necunoscut. Se semnalează însă un aspect particular al acestui fenomen, și anume capacitatea maximă a celulei tubului colector de a expulza H^+ împotriva unui puternic gradient de concentrație. Astfel, secreția hidrogen-ionilor continuă în acest sector chiar atunci când în urină ionii respectivi se găsesc de o mie de ori mai concentrați decât în lichidul extracelular. Exprimat în valori de pH, procesul poate fi observat până când aciditatea urinei ajunge la pH = 4,5. De fapt, aceasta reprezintă și limita maximă a epiteliului tubular de secreție a ionilor de hidrogen.

Din cantitatea de ioni de hidrogen secretați către rinichi, 80–85% se elimină la nivelul tubului contort proximal, deși maximum de concentrare a ionului respectiv în urina tubului proximal este de trei ori mai mare decât în lichidul interstițial, iar pH-ul poate să scadă doar cu 0,4–0,5 unități față de filtratul glomerular. Capacitatea tubului distal de a secreta ioni de hidrogen este intermediară între cea a tubului proximal și a celui colector. Ionul de hidrogen este trecut în lumenul tubular în schimbul ionului de sodiu, existând o competiție cu ionul de potasiu. Secreția ionului de hidrogen este reglată și de concentrația bioxidului de carbon din lichidul extracelular. Între aceste fenomene există o relație de directă proporționalitate.

Pitts (1958) a arătat că transferul de H^+ spre lumenul tubular se efectuează secundar reabsorbției active de Na^+. Transferul activ al Na^+ creează un exces de sarcini negative în tub și un exces de sarcini pozitive în celula tubulară. Acest dezechilibru electro-chimic este contracarat fie prin eliminarea de H^+ în tub, fie prin reabsorbția de Cl^- din lumen în celulă. În aceste condiții, prezența clorului în cantitate scăzută la nivelul filtratului glomerular va stimula eliminarea de H^+, constituind, în această situație, singurul mecanism de reechilibrare a electroneutralității.

În acest proces se pare că mecanismul fundamental îl constituie capacitatea tubului renal de a elimina direct ionul de hidrogen, fie ca atare, fie, mai ales, sub forme combinate de clorură de amoniu.

11.3.2. REABSORBȚIA DE BICARBONAT LA NIVELUL RINICHIULUI

În mod normal, toată cantitatea de ion bicarbonic filtrată este reabsorbită (aproximativ 5 000 mEq/24 h). Această reabsorbție implică un schimb între ionii de hidrogen secretați de celulele tubulare și ionii de sodiu din urină.

Ionii de H^+ sunt disponibili în celula tubulară, întrucât anhidraza carbonică de la acest nivel convertește CO_2 (produs de catabolism prezent în toate celulele) și apa în acid carbonic. Acidul carbonic disociază în H^+ și HCO_3^-. Ionul de hidrogen trece din celula tubulară în lumen, se combină cu ionul bicarbonat din urina tubulară și formează acidul carbonic. Reacția de formare a acidului carbonic în lumenul tubular este catalizată tot de anhidraza carbonică, prezentă la nivelul membranei polului apical al celulelor tubului contort proximal. Acidul carbonic se descompune în apă și CO_2. Apa se pierde cu urina, iar CO_2

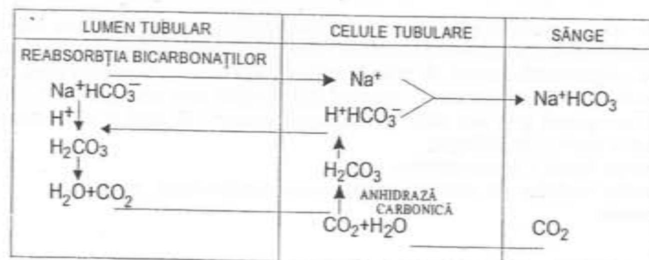


Fig. 11.27. Participarea rinichiului la menținerea echilibrului acido-bazic prin mecanismul de reabsorbție a bicarbonatului.

reintră în celula tubulară printr-un proces pasiv de difuziune de-a lungul unui gradient de concentrație. Concomitent, Na^+ trece din fluidul tubular în celulele tubulare, unde se combină cu anionii bicarbonat prezenți aici spre a forma bicarbonatul de sodiu, care trece spre lichidul peritubular și, de aici, în plasmă. Această recuperare de bicarbonat are rol de conservare a concentrației sale plasmatice. Ionul bicarbonic prezent în sângele venos renal nu este însă identic cu cel filtrat la nivelul glomerulilor, ci doar rezultanta cantitativă este egală, ca și cum s-ar fi efectuat resorbția bicarbonatului filtrat (fig. 11.27).

11.3.3. SISTEMUL TAMPON FOSFAT DISODIC—FOSFAT MONOSODIC

La nivelul tubului distal și al tubilor colectori, fosfatul disodic și alte substanțe tampon filtrate glomerular acceptă ionii de H^+, care sunt secretați în mod activ în competiție cu K^+, și oferă în schimb ioni de sodiu, care sunt reabsorbiți.

În urina tubulară, fosfatul disodic se disociază ($Na_2HPO_4 \rightleftarrows Na^+ + NaHPO_4^-$), Na^+ se deplasează spre lichidul tubular unde, unindu-se cu fosfatul monosodic, formează o sare fosfatică dihidrogenată (NaH_2PO_4), care este excretată (fig. 11.28).

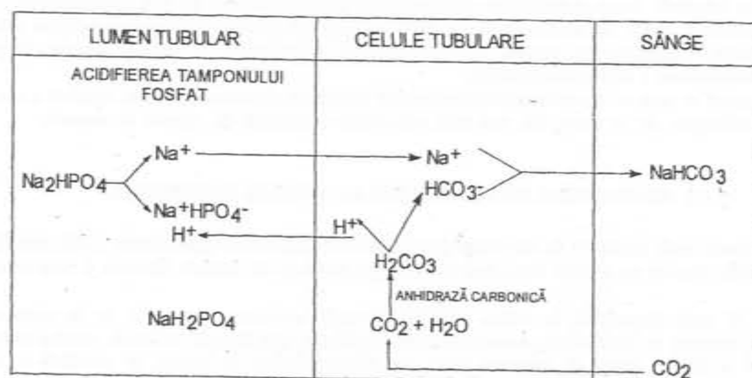


Fig. 11.28. Reprezentarea schematică a intervenției sistemului fosfat disodic-fosfat monosodic la acidifierea urinei.

Fosfatul disodic este cel mai important sistem tampon urinar datorită cantității sale crescute în lichidul tubular, cât și constantei sale de disociere (pk = logaritmul cu semn schimbat al constantei de disociere = 6,8), ceea ce situează zona optimă de acțiune la nivelul pH-ului urinar. Întrucât numai unul din cei doi ioni de Na^+ ai fosfatului disodic este reabsorbit și înlocuit cu H^+, se poate deduce că pH-ul fosfatului monosodic se situează sub limita fiziologică a pH-ului urinar la om. Așa se explică de ce atunci când toată cantitatea de fosfat disodic a fost utilizată, iar secreția de H^+ se produce în continuare, are loc scăderea mai departe a pH-ului urinar, titrându-se substanțe tampon urinare secundare cu pk coborât, cum ar fi creatinina (pk = 4,97), beta-hidroxibutiratul (pk = 4,5) etc.

11.3.4. SECREȚIA DE AMONIAC

Unul din mecanismele principale prin care rinichiul asigură menținerea echilibrului acido-bazic al organismului este constituit de posibilitatea tubilor renali de a sintetiza amoniacul și de a excreta acizii ca săruri de amoniu, economisind astfel bazele fixe.

Amoniacul este format în celula tubulară, având drept sursă principală glutamina, care, prin azotul său aminic, este capabilă să pună în libertate NH_3. De altfel și azotul său aminic, după cum și cel al alaninei, glicocolului, acidului glutamic sunt surse importante de amoniac.

Calea formării de amoniac în celula tubulară constă în conversiunea glutaminei în glutamat și amoniac. Reacția este catalizată de glutaminaza I. Se pare însă că intervin și alte aminoxidaze ce eliberează amoniac; din glicocol, alanină, leucină, histidină (fig. 11.29).

S-a sugerat prezența unui mecanism de *feed-back* în celula tubulară, pe baza observației că producția de amoniac renal scade dacă în celula tubulară crește concentrația de amoniac și glutamat.

Amoniacul eliberat difuzează pasiv din celulă prin membrana acesteia în ambele sensuri, în funcție de gradientul de concentrație.

S-a stabilit că amoniacul trece în fluidul tubular de-a lungul întregii lungimi a tubului urinifer și că la nivelul ansei Henle există un grad de retrodifuziune a acestuia. Deci, din cauza difuzibilității particulare a amoniacului, este dificil să se precizeze exact care celule îl produc.

În lichidul tubular acid, amoniacul se unește cu un ion de hidrogen și se formează ion de amoniu (NH_4^+), care este excretat sub formă de clorură de amoniu ($ClNH_4$). Convertirea amoniacului în ion de amoniu la nivelul tubului urinifer se realizează conform echilibrului Henderson-Hasselbach. Ionii de amoniu, fiind nedifuzibili, sunt blocați în lichidul tubular și eliminați în mod obligatoriu cu urina.

Secreția de amoniac este cu atât mai mare, cu cât lichidul tubular conține mai puțini fosfați sau bicarbonați și cu cât reabsorbția de Na^+ este mai intensă, iar puterea de secreție a K^+ mai limitată.

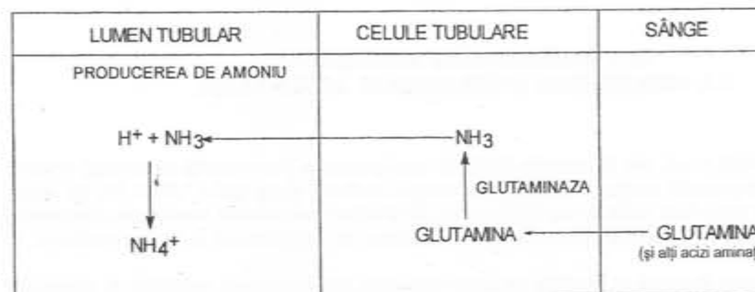


Fig. 11.29. Sinteza de amoniac la nivelul celulei tubulare și eliminarea sa urinară sub forma sărurilor de amoniu.

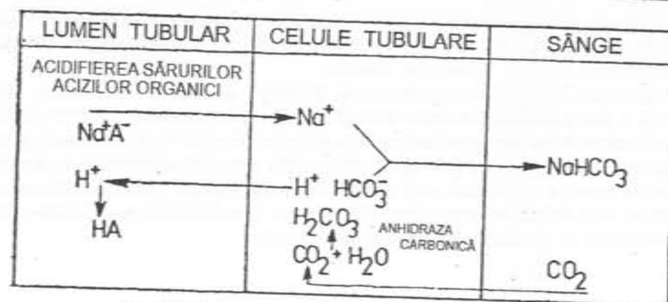


Fig. 11.30. Mecanismul de acidifiere a urinei prin intermediul sărurilor acizilor organici.

Din cele discutate până acum se remarcă intervenţia directă sau indirectă a bicarbonaţilor în cadrul tuturor mecanismelor renale de reglare a pH-ului.

În acidoză, toate cele trei mecanisme reglatoare sunt exacerbate. Se admite că gradientul de concentraţie al H^+, pe care-l poate realiza tubul renal între sângele capilarelor peritubulare şi urină, este de maximum 100/l, astfel încât pH-ul urinar minim devine 4,4–4,5 faţă de 7,35–7,45 al plasmei (fig. 11.30).

În acidoză, excreţia de bicarbonat scade sau dispare, aciditatea titrabilă a urinei şi excreţia de Cl^- cresc, iar excreţia de cationi scade.

În caz de alcaloză, urina poate atinge valori de pH până la 7,8 cu excepţia alcalozei prin depleţie potasică, când pH-ul urinar poate rămâne scăzut. Excreţia de bicarbonat şi cationi (Na^+ şi K^+) creşte, iar cea de săruri de amoniu scade. Aciditatea titrabilă şi excreţia de Cl^- scad, de asemenea.

11.3.5. LIMITELE INTERVENŢIEI RINICHIULUI ÎN MENŢINEREA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Cantitatea totală de substanţe tampon existentă în întregul organism se cifrează la aproximativ 1 000 milimoli. Dacă toată această rezervă ar fi epuizată instantaneu prin injectarea de substanţe acide sau alcaline, rinichii ar putea să readucă pH-ul mediului intern la valorile iniţiale în 10–20 de ore. Viteza de desfăşurare a mecanismului prin care rinichiul intervine în reglarea concentraţiei ionilor de hidrogen nu este prea mare, în schimb mecanismele renale au capacitatea de a funcţiona până când reacţia mediului intern revine la valorile de fond. În mod obişnuit, rinichii sunt capabili să îndepărteze zilnic din organism 500 milimoli de sarcini acide sau bazice.

11.4. FUNCŢIA ENDOCRINĂ A RINICHIULUI

În ultimele decenii, au fost semnalate tot mai multe date care au pus în evidenţă faptul că la nivelul rinichiului sunt diferenţiate anumite structuri care au rol de a secreta unele substanţe cu proprietăţi hormonale. Sunt aceste principii substanţe cu rol de hormoni locali sau generali? În rândurile ce urmează vom încerca să prezentăm succint anumite aspecte ale acestor observaţii, lăsând cititorului şi, mai ales, timpului să tranşeze exact asupra rolului lor în organism. Până în prezent, sunt unanim acceptaţi ca produşi secretaţi la nivelul rinichiului: renina, factorul vasodilatator – medulina, eritropoietina şi kininogeninele. În deceniul trecut au apărut şi unele cercetări care considerau că transportul ionului de sodiu la nivelul tubului proximal ar fi controlat de un anumit hormon, numit natriferina. Datorită capacităţii de sinteză şi eliberare a acestor substanţe se atribuie rinichiului rol de glandă endocrină.

11.4.1. RENINA

Observaţii sistematice în legătură cu eliberarea reninei de către rinichi au apărut după descoperirea de către Tigersted şi Bergman (1898) a unei substanţe presoare în extractul renal de iepure. Aceşti cercetători au denumit principiul respectiv *renină*.

Renina este o enzimă proteolitică, cu structură glicoproteică (g.m. 37 326), elaborată la nivelul aparatului juxtaglomerular, descrisă de Goormaghtigh (1939).

Este stabilit în prezent că renina se elaborează la nivelul celulelor granulare juxtaglomerulare, dar că eliberarea sa în torentul circulator poate să fie rezultatul stimulilor veniţi de la nivelul diverselor formaţiuni ale aparatului juxtaglomerular.

Renina, eliberată în sângele circulant, iniţiază o cascadă de reacţii metabolice (transformarea angiotensinogenului în angiotensină I inactivă şi a acestuia în angiotensină II de către enzima de conversie), întrucât ea nu este activă ca atare, ci prin intermediul angiotensinei II (fig. 11.31).

Complexitatea sistemului renină-angiotensină a crescut mult din momentul în care s-au evidenţiat adevărate sisteme *renin-like* şi în alte organe. Astfel de substanţe *enin-like*, denumite izorenine, au fost semnalate în glanda submaxilară, uter şi placentă, lichidul amniotic, limfă, peretele arterelor şi miocardului, ţesutul nervos şi mai ales în glandele hipofiză şi epifiză.

Există o secreţie de fond a reninei în scopul întreţinerii procesului de autogreglare a funcţiilor glomerulo-tubulare. De altfel, există numeroase date care atestă o reninemie a cărei valoare este însă foarte variabilă, de 3–9±7 ng Ang II/l/min. Această valoare de bază suferă anumite ajustări în funcţie de modificările ce apar la nivelul nefronului.

Reglarea secreţiei de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular se realizează prin intermediul mai multor factori:

- fluxul sanguin renal;
- variaţiile sodiului plasmatic şi urinar;
- volumul sanguin total;
- modulaţii ale activităţii nervoase vegetative.

Rolul sistemului renină-angiotensină. Studiile privind implicaţiile sistemului renină-angiotensină au fost urmărite mai ales prin injectarea principiului activ – angiotensina II, şi aceasta în doze farmacologice. În urma acestor cercetări s-a ajuns la concluzia că angiotensina are două acţiuni principale, efect vasoconstrictor şi aldosterono-eliberator. Impedimentele ivite atunci când s-a încercat să se urmărească efectele angiotensinei injectate în circulaţia generală asupra funcţiei renale au făcut ca acest rol să fie dificil de precizat. Acest fapt se datoreşte mai ales polarizării atenţiei asupra implicaţiilor

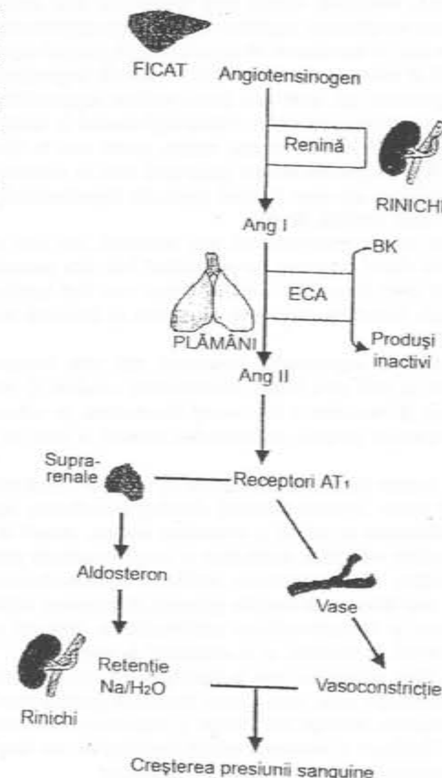


Fig. 11.31. Schema clasică a sistemului renină-angiotensină.

eventuale ale sistemului respectiv în hipertensiunea arterială şi în tulburările hidroelectrolitice prin veriga corticosuprarenală-aldosteron. Alături de aceste date, prezenţa elementelor sistemului renină-angiotensină şi în alte structuri decât rinichiul au determinat pe diverşi autori să descrie o serie de alte efecte, cum ar fi cele asupra miocardului, în evoluţia sarcinii, a senzaţiei de sete, a echilibrului hidroelectrolitic neuronal şi general etc.

Angiotensina este cea mai puternică substanţă vasoconstrictoare cunoscută. Efectul său constrictor întrece până la 40–100 de ori acţiunea noradrenalinei. Efectul cardio-vascular al angiotensinei se realizează atât prin mecanism direct de acţiune asupra acestor structuri, cât şi prin efect indirect, mediat pe cale reflexă de sistemul nervos vegetativ. Polipeptidul acţionează predominant la nivelul arteriolelor, în teritoriul precapilar, determinând creşterea rezistenţei periferice şi scăderea fluxului sanguin în teritoriul respectiv. Acţiunea vasoconstrictoare este mai puternică în teritoriul splanhnic, piele şi rinichi decât la nivelul vaselor din muşchi, creier şi inimă. În funcţie de capacitatea de răspuns diferită la angiotensină a arterelor s-a preconizat testul Kaplan-Silah, în diagnosticul diferenţial al hipertensiunii arteriale.

Sistemul simpatico-adrenergic eliberator de catecolamine este stimulat de angiotensină atât la nivel periferic, cât şi prin mecanism central, prin intermediul ariei postrema. Efecte stimulatoare similare sunt descrise şi în cazul ganglionilor vegetativi şi al medulosuprarenalei.

Numeroase date au demonstrat că angiotensina II prezintă efecte aldosteron-eliberatoare directe. Între secreţia de renină şi aldosteron există relaţii de directă proporţionalitate. Efectul respectiv apare la doze inferioare celor presoare, aşa încât unii autori atribuie angiotensinei rol de hormon aldosteronotrop.

Alături de intervenţia sistemului renină-angiotensină la menţinerea homeostaziei hidroelectrolitice a organismului prin modificări ale funcţiei renale, există date în literatură care atestă şi rolul dipsogen al angiotensinei II. După injectarea acestui polipeptid activ în circulaţia generală, ventriculii cerebrali laterali sau diverse alte structuri nervoase (în mod particular hipotalamusul), s-a observat apariţia senzaţiei de sete şi ingerarea unei mari cantităţi de apă.

Musculatura netedă extravasculară este stimulată, mai ales *in vitro*, pe cale indirectă ganglionară. Asupra muşchiului uterin, angiotensina acţionează însă prin mecanism direct, predominant muscular.

Mecanismul intim de acţiune al angiotensinei este însă insuficient cunoscut. Acţiunea proprie asupra musculaturii netede vasculare, uterine şi intestinale se datoreşte afinităţii pentru o categorie de receptori specifici (A_1 şi A_2).

La nivel celular, angiotensina acţionează atât prin formarea de cAMP, cât şi prin stimularea transportului activ de ioni de-a lungul membranelor celulare. O acţiune stimulatoare a creşterii celulelor musculare cardiace şi vasculare a fost recent demonstrată pe culturi de ţesuturi.

În afara acţiunilor proprii, angiotensina exercită o serie de efecte mediate de către catecolamine şi aldosteron.

Din datele noastre experimentale rezultă că sistemul renină-izorenină-angiotensină se comportă ca un sistem hormonal unitar. Diverşii excitanţi fiziologici (ischemie, hiponatremie, hipovolemie, hipotensiune etc.) determină eliberarea de renină şi izoenzime tisulare, urmată de creşterea conţinutului în angiotensina producătoare de efecte vasculare, metabolice şi comportamentale generale, ce se întregesc şi se completează reciproc. Proprietăţile vasoconstrictoare, antidiuretice, catecolamino- şi aldosteronoeliberatoare periferice ale angiotensinei sunt întregite de reacţiile presoare, dipsogene şi ADH-eliberatoare centrale. Prin modificările vasculare, volemice şi hidroelectrolitice astfel realizate, sistemul renină-izorenină-angiotensină adaptează nu numai conţinătorul la conţinut, ci şi conţinutul la conţinător.

Aşadar, în afara participării sale la autoreglarea circulaţiei locale (renale), sistemul renină-izorenină-angiotensină îndeplineşte rolul unui sistem hormonal general care contribuie pe căi multiple centrale şi periferice la menţinerea balanţei hidrosaline şi asigurarea homeostaziei circulatorii.

Dacă rolul fiziologic al sistemului renină-angiotensină este insuficient precizat, literatura de specialitate abundă în date privind implicaţiile sale fiziopatologice.

Prin acţiunea vasoconstrictoare, aldosteronoeliberatoare şi stimulatoare a sistemului adreno-simpatic, sistemul renină-angiotensină determină creşterea rezistenţei periferice şi a volemiei, generând astfel hipertensiunea arterială. Creşterea presiunii arteriale poate să apară fie ca reacţie compensatoare tranzitorie în caz de hipotensiune, hipovolemie sau ischemie renală, fie ca fenomen permanent întreţinut de alterarea morfo-funcţională a parenchimului renal şi a arborelui vascular.

În afară de implicaţiile prin efecte vasoconstrictoare în diferitele sindroame hipertensive, sistemul renină-angiotensină participă şi prin perturbarea secreţiei normale de aldosteron. Activitatea reninei plasmatice prezintă valori crescute în diversele forme de hiperaldosteronism secundar însoţite de hipertensiune şi edeme.

Sistemul renină-angiotensină este implicat şi în apariţia diverselor tulburări generatoare de disgravidii.

Descoperirea sistemului renină-angiotensină, deşi a contribuit la clarificarea asocierii bolilor renale cu cele cardio-vasculare, conţine încă suficiente necunoscute. Noi aspecte fizio-farmacologice indică utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie în tratamentul bolilor cardio-vasculare.

11.4.2. ERITROPOIETINA

Cercetări întreprinse la începutul secolului nostru, reluate în ultimii ani, au precizat că în urma hipoxiei apare în circulaţia generală un factor care are rolul de a stimula eritropoieza. Acest factor a fost numit factor stimulator al eritropoiezei (ESE) sau *eritropoietina*. Ulterior, au apărut numeroase constatări în care s-a precizat că eritropoietina este capabilă să stimuleze formarea de globule roşii atât la animalele normale, cât şi la acelea cu hematopoieză deficitară.

S-a precizat apoi că eritropoietina este produsă în cea mai mare parte la nivelul rinichiului. Această constatare a fost făcută ca urmare a unor observaţii realizate pe bolnavi cu diferite afecţiuni renale însoţite de anemie ca, de altfel, şi la animale cu binefrectomie. De asemenea, s-a observat că extractul renal obţinut de la animale în hipoxie prezintă o activitate de stimulare a eritropoiezei.

Cercetările făcute în urmă cu zece ani au adus noi date privind elucidarea naturii şi rolul acestui factor renal. Substanţa respectivă este prezentă în fracţia microzomală renală. Ea are proprietăţi enzimatice, întrucât din interacţiunea sa cu un substrat proteic plasmatic (globulină plasmatică sau serică) rezultă eritropoietina (F.S.E.) (fig. 11.32), având ca precursor eritrogenina.

Se pare că eritropoietina este formată de întregul parenchim renal, deoarece studiile de urmărire a distribuţiei acestei substanţe în cortexul renal sau în zona medulară nu au pus în evidenţă deosebiri semnificative. Eritropoietina se sintetizează continuu la nivelul rinichiului şi aceasta datorită faptului că în mod normal există o stare de hipoxie relativă a tubilor renali. Dacă la unele specii de mamifere, rinichiul reprezintă singura sursă de eritropoietină (câine), pentru alte specii (om, şobolan, iepure) s-au descris şi alte ţesuturi responsabile de secreţia acestui factor.

Din datele prezentate rezultă că eritropoietina reprezintă o verigă a unui sistem tisular activat de hipoxie. Mai mult, s-a descris ulterior şi un factor inhibitor care ar avea efect de blocare a eritropoietinei.

Referitor la mecanismul de formare, cât şi la efectele eritropoietinei s-a încercat o analogie cu sistemul renină-angiotensină şi plasmakinine. Eritropoietina s-ar produce, ca şi angiotensina şi plasmakininele biologic active, în urma reacţiei enzimatice asupra unei globuline plasmatice. De asemenea, se poate afirma că eritropoietina face parte din grupul polipeptidelor plasmatice biologic active. Stimularea eritropoiezei prin eritropoietină determină creşterea volumului globular sanguin, în timp ce angiotensina şi plasmakininele intervin în reglarea volumului plasmatic.

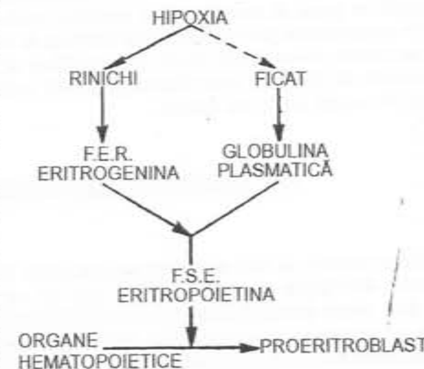


Fig. 11.32. Reprezentare schematică privind formarea şi efectele eritropoietinei. F.S.E., factorul de stimulare a eritropoiezei. F.E.R., factorul eritropoietic renal.

11.4.3. FACTORUL VASODILATATOR RENAL (MEDULINA)

Concomitent cu datele experimentale privind implicațiile rinichiului în apariția unor sindroame de hipertensiune arterială s-a ivit și supoziția opusă, adică a intervenției acestui organ ca protector al creșterii presiunii arteriale. Studii ulterioare au pus în evidență, în extractele de zonă medulară renală, unele fracțiuni de natură lipidică care erau dotate cu aceste proprietăți. Principiul activ a fost numit *„lipid reno-medular antihipertensiv"* (LRAN), pentru ca Lee (1967) să îl denumească „medulina", întrucât factorul antihipertensiv reno-medular lipidic este format în medulara rinichiului.

Întrebarea care s-a ridicat a fost dacă acest principiu format la nivelul rinichiului are rol asupra organului formator sau acționează ca un agent umoral. Cei mai mulți cercetători au ajuns la concluzia că medulara rinichiului este structura care conferă acestui organ funcția antihipertensivă.

În zona medulară renală s-au pus în evidență celule interstițiale încărcate cu lipide. Acestea au caracterele unor celule secretoare și sunt în strânsă legătură cu vasa rectae și tubii uriniferi. Faptul că celulele respective au proprietăți secretoare și că încărcarea lor cu lipide variază a atras atenția asupra posibilităților ca acestea să aibă rol în producerea și eliberarea de LRAN.

La nivelul rinichiului s-au pus în evidență mai multe tipuri de prostaglandine. Scheletul tuturor acestor substanțe are la bază structura chimică a unui acid gras polinesaturat cu 20 de atomi de carbon, acidul prostanoic (fig. 11.33).

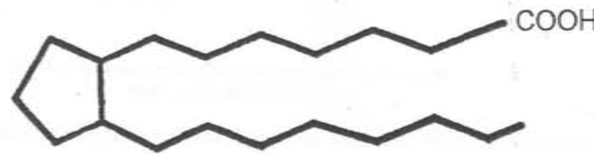


Fig. 11.33. Structura acidului prostanoic.

În cercetările sale privind natura chimică a medulinei, Lee a constatat că aceasta este alcătuită din mai mulți componenți de natură lipidică, printre care PGE_2 și PGF_{1alfa} și PGA_2. Dintre acestea, acțiunea vasomotorie cea mai marcată o prezintă PGE_2. Studii ulterioare au precizat că în zona medulară a rinichiului se găsesc și alte prostaglandine, cum ar fi PGF_{2alfa}. În același timp, s-a constatat că și în zona corticală se găsesc cantități foarte mici de prostaglandine.

Odată sintetizate la nivelul rinichiului, prostaglandinele sunt imediat catabolizate enzimatic. S-au descris două sisteme enzimatice de inactivare a prostaglandinelor atât în plămân, cât și la nivelul rinichiului. Unul dintre acestea este 15-hidroxiprostaglandin dehidrogeneza, fiind cea mai activă, iar al doilea determină reducerea dublei legături între C_{13} și C_{14}. Prostaglandinele sintetizate la nivelul regiunii medulare renale pot să apară și în circulația generală.

Efectele biologice ale prostaglandinelor reno-medulare. Fiind incluse în grupul biocatalizatorilor, prostaglandinele acționează în doze foarte mici, de ordinul nanogramelor (1×10^{-9} g). Acțiunea lor diferă ca sens și intensitate de la un organ la altul.

S-au descris numeroase acțiuni ale prostaglandinelor la nivelul aparatului circulator, tractului gastro-intestinal, plămânilor, sferei genitale, sistemului nervos, glandelor endocrine etc.

Activitatea rinichiului este intens influențată atât la nivelul polului vascular, cât și al celui tubular de către prostaglandine. Injectarea de PGE în artera renală produce o puternică vasodilatație, reducând rezistența patului vascular renal la jumătate. Modificările hemodinamice renale determină astfel o creștere a fluxului plasmatic renal, a debitului urinar și excreției sodiului. Efecte asemănătoare produc PGA_1 și PGA_2. Mai mult, efectele hemodinamice ale prostaglandinelor la nivel renal sunt selective, producând o redistribuție a fluxului sanguin renal. În timp ce la nivelul zonei corticale determină creșterea fluxului sanguin, la nivelul medularei același preparat scade debitul de sânge.

Nenumărate lucrări au pus în evidență că vasodilatația produsă de prostaglandinele renale (PGA_2 și PGE_2) reprezintă acțiunea antihipertensivă a acestora în diferite forme de hipertensiune experimentală. În sprijinul acestui punct de vedere vin următoarele fapte:

- nefrectomia bilaterală provoacă hipertensiune;
- hipertensiunea rezultată în circumstanțele anterioare dispare după administrarea de extracte de medulară renală;
- grefarea unui rinichi normal atenuează hipertensiunea produsă de binefrectomie.

Injectarea de PGA_2 la un bolnav cu hipertensiune esențială aduce tensiunea la normal, ca urmare a efectului dilatator arteriolar direct, urmată de scăderea rezistenței periferice.

Plecând de la aceste constatări experimentale, s-a emis părerea că una din cauzele hipertensiunii esențiale ar putea fi carența congenitală sau câștigată în prostaglandine de origine renală. În acest fel, se confirmă ideea emisă în urmă cu peste 60 de ani de Goldblatt (1934), conform căreia rinichiul normal ar avea și un rol antihipertensiv.

La nivelul tubului urinifer, prostaglandinele determină o scădere a reabsorbției Na^+ și eliminarea lui crescută prin urină.

Asupra realizării efectului natriuretic al acestor substanțe s-au emis mai multe ipoteze. Unii cercetători sunt de părere că natriureza reprezintă doar efectul vasodilatației produse de prostaglandine. O a doua ipoteză consideră efectul natriuretic ca rezultat al inhibiției directe a proceselor energetice de activare a pompei de Na^+ de către prostaglandine. Studii efectuate prin intermediul micropuncțiilor au precizat că prostaglandinele își exercită acest efect la nivelul tubului distal. Întrucât prostaglandinele produc și o creștere a excreției de potasiu prin urină, s-a tras concluzia că ele nu ar interfera cu acțiunea aldosteronului asupra reabsorbției Na/K la nivelul tubului distal. O altă părere ar consta în aceea că, prin efectul lor vasodilatator, prostaglandinele produc șuntarea unui număr de capilare peritubulare.

Prostaglandinele cresc *clearance*-ul apei libere. În acest context s-a emis ipoteza că prostaglandinele ar avea o acțiune anti-ADH.

Se pare că prostaglandinele interferează competitiv la nivelul tubului distal cu sistemul renină-angiotensină. De asemenea, prostaglandinele au efect de moderare sau chiar de inhibiție a peristaltismului ureteral.

În cursul studiilor privind prostaglandinele renale s-au pus în evidență și alți factori biologic activi de natură lipidică. Astfel, s-a izolat un fosfolipid renin-inhibitor în rinichiul de câine. Acest fosfolipid renin-inhibitor are efect de scădere a presiunii sanguine la animale de experiență cu hipertensiune renală cronică. Alături de această substanță au fost evidențiate și alte fosfolipide în rinichi, cum ar fi: fosfatidiletanolamina, sfingomielina și fosfatidilserina, a căror acțiune este insuficient cunoscută.

11.4.4. ELIBERAREA DE ENZIME KININOFORMATOARE

Kininogeninele (sistemul kalicreinogen-kalicreină) eliberate în plasma sanguină acționează asupra unei globuline plasmatice (kininogen), determinând formarea unor substanțe biologic active de tipul bradikininei, denumite plasmakinine. Imediat după formare, plasmakininele sunt rapid inactivate de către carboxipeptidaze (kininaze) prin ruperea și îndepărtarea argininei din lanțul polipeptidic (fig. 11.34).

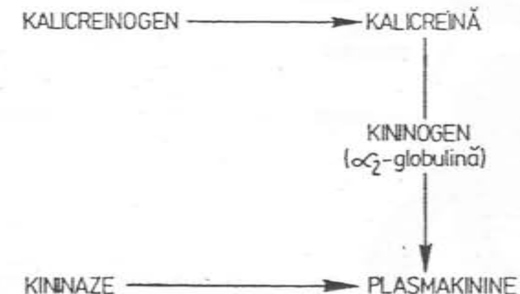


Fig. 11.34. Reacții de formare și inactivare a plasmakininelor.

Formate în torentul circulator, plasmakininele își manifestă efectele lor multiple, între care pe prim plan se situează vasodilatația locală și creșterea permeabilității capilare. La nivel renal, aceste efecte sunt prezente în plenitudinea lor, explicând apariția proteinuriei tranzitorii din cursul efortului fizic.

S-au descris fenomene de adevărată competiție între polipeptidele vasoactive la nivelul capilarelor renale și din circulația generală. Un exemplu elocvent este dat de echilibrul dinamic ce se realizează între sistemele renină-angiotensină și plasmakinine.

După cum predomină activitatea proteolitică a kalicreinei sau a reninei asupra alfa$_2$-globulinei plasmatice vor rezulta cantități mai mari sau mai mici de plasmakinine, respectiv angiotensină, cu acțiuni vasculare antagoniste. Așa se întâmplă în diferite circumstanțe la nivelul rinichiului în vederea menținerii în limite constante a irigației glomerulare.

11.5. ASPECTE PRIVIND MENȚINEREA ECHILIBRULUI GLOMERULO-TUBULAR

După introducerea metodei *clearance*-ului renal în studiul fiziologiei rinichiului, au apărut observații care indicau existența unei relații de directă proporționalitate între procesele de reabsorbție a sodiului, glucozei, apei etc. și fluxul filtrării glomerulare (Smith, 1937). Tehnica micropuncțiilor (fig. 11.35) a confirmat acest punct de vedere, aducând unele precizări de valoare deosebită. Astfel, prin micropuncția tubilor uriniferi la mamifere s-a observat că la nivel proximal se reabsoarbe o fracțiune cu valoare constantă din cantitatea de filtrat glomerular. În acest fel apare noțiunea de „echilibru glomerulo-tubular", care se referă însă numai la relațiile dintre fluxul filtrării glomerulare (FFG) și reabsorbția proximală a sodiului.

Ulterior, s-au găsit explicații morfologice ale acestui proces. Prin microdisecție și micromăsurători directe s-a stabilit o interrelație liniară între dimensiunile (lungime, suprafață, volum etc.) glomerulului și tubul contort proximal.

În acest context, în ultimul timp au apărut o serie de teorii care tind să explice fenomenul respectiv pe baze pur matematice, luând în discuție procesele biologice în complexitatea lor, așa cum se petrec ele la nivelul nefronului.

Una dintre aceste ipoteze stabilește o corelație între cantitatea de Na^+ reabsorbit cu volumul intratubular.

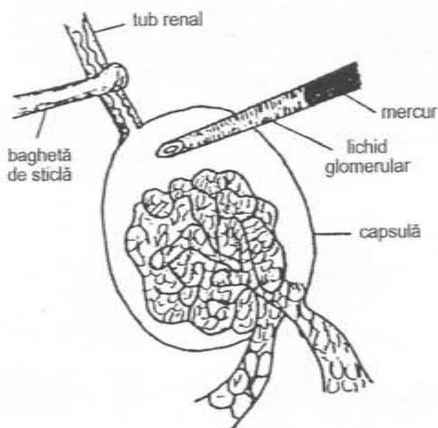


Fig. 11.35. Reprezentare grafică a micropuncției capsulei Bowman.

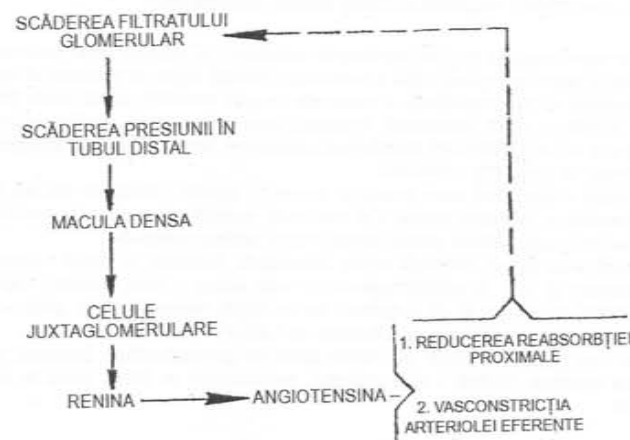


Fig. 11.36. Mecanismul de autoreglare a fluxului de filtrare glomerulară (Leyssac, 1966).

O altă ipoteză implică presiunea din interstițiul renal în realizarea unei reabsorbții variabile la nivelul tubului proximal.

Cele mai acceptate teorii admit existența unui mecanism de *feed-back* intrarenal. Factorul comun al tuturor acestor concepții este reprezentat de posibilitatea de modulare a funcției complexului juxtaglomerular prin mecanisme intratubulare. Divergențele între diferitele concepții constau în precizarea semnalului declanșator al acestui mecanism normal.

Unii cercetători cred că presiunea intratubulară distală ar reprezenta factorul determinant al funcționării mecanismului de *feed-back* intrarenal. Funcționarea acestui mecanism este reprezentat în fig. 11.36.

O consecință directă a acestei concepții este reprezentată de menținerea strict constantă a fracțiunii reabsorbite a filtratului glomerular în tubii proximali.

O serie de studii au precizat că, deși s-a dat o importanță deosebită factorilor nervoși și hormonali care asigură controlul rapid al volumului sanguin și al lichidului extracelular, cantități apreciabile de sodiu și apă pot fi eliminate în absența modificărilor semnificative ale mecanismelor nervoase și umorale cunoscute ca intervenind în reglarea funcției renale.

11.5.1. MECANISME FIZICE CARE INTERVIN ÎN REGLAREA FUNCȚIEI GLOMERULO-TUBULARE

Este cunoscut faptul că modificările presiunii coloidosmotice ale plasmei determină modificări în sens invers ale presiunii interstițiale renale. Astfel, administrarea de soluție izotonică (încărcare salină izotonică) produce scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei și crește presiunea în interstițiul renal. În aceste condiții, scade reabsorbția tubulară a sodiului și a apei, urmată de natriureză și creșterea diurezei. Aceste răspunsuri, care pot să apară și în absența modificărilor presiunii de perfuzie renală, sunt cel mai bine explicate prin diluarea proteinelor plasmatice, cu reducerea, deci, a presiunii oncotice și creșterea presiunii interstițiale renale.

Relaţia presiune arterială–natriureză–diureză. Triada funcţională PRESIUNE–NATRIUREZĂ–DIUREZĂ este o proprietate intrinsecă a rinichiului, deoarece se manifestă şi la rinichiul izolat şi perfuzat. Valori crescute ale presiunii arteriale ar putea determina o creştere a eliminărilor de sodiu şi apă, independent de modificări măsurabile ale fluxului sanguin renal, ratei filtrării glomerulare (RFG) sau a fracţiei filtrate.

Studiile fiziologice din ultimii ani au contribuit la înţelegerea mecanismelor de corelaţie dintre aceşti trei parametri funcţionali, care se pot modifica chiar şi la creşteri de numai câteva procente ale RFG. Conform conceptului de echilibru glomerulo-tubular, creşterea RFG se însoţeşte de o creştere proporţională a ratei de reabsorbţie tubulară. Orice creştere a ratei de sodiu şi apă livrată porţiunii distale a nefronului pare să fie compensată prin creşterea reabsorbţiei tubulare în porţiunea groasă ascendentă a ansei Henle. Datele experimentale au precizat că alterările RFG mediate de presiune au o participare redusă în inducerea fenomenului presiune-natriureză-diureză. Ponderea cea mai mare în acest proces o are inhibarea reabsorbţiei tubulare a sodiului şi a apei filtrate. Teoriile care au căutat să explice procesul presiune-natriureză-diureză şi-au focalizat atenţia asupra factorilor fizici care ar putea perturba reabsorbţia de sodiu şi apă în diferitele segmente tubulare.

S-a sugerat că ridicarea nivelului presiunii arteriale sistemice se transmite până la capilarele peritubulare, inhibând reabsorbţia la nivelul tubului proximal, cu implicaţii în mecanismul presiune-natriureză-diureză. De altfel, au fost semnalate modificări fie ale presiunii hidrostatice, fie ale presiunii oncotice în capilarele peritubulare, care au avut ca urmare influenţarea funcţiilor tubului proximal prin modificarea permeabilităţii epiteliului acestui segment. Se ştie însă că presiunea sângelui în capilarele peritubulare se modifică foarte puţin atunci când presiunea de perfuzie a rinichiului variază în limitele fenomenului de autoreglare, în timp ce excreţia urinară este în mod evident afectată.

Creşterea excreţiei urinare s-a observat şi în absenţa modificărilor sesizabile ale reabsorbţiei tubulare şi/sau ale fluxului sanguin renal.

Nefronii juxtaglomerulari au o contribuţie substanţială la răspunsul urinar. Astfel, reabsorbţia în tubul proximal şi/sau în ramul descendent al ansei Henle a nefronilor juxtamedulari este inhibată de creşterea presiunii în artera renală, în timp ce la nivelul porţiunii papilare a tubului colector s-a observat o creştere atât a reabsorbţiei fracţionale, cât şi absolute a clorului şi apei.

Explicarea modificărilor reabsorbţiei tubulare mediate de variaţiile presionale în porţiunea distală a nefronului au fost explicate astfel: creşterea presiunii arteriale determină şi creşterea fluxului sanguin medular, ceea ce ar produce o scădere a gradientului osmolar cortico-medular.

Cercetări ulterioare nu au confirmat această ipoteză, dar au scos în evidenţă că, în absenţa unei autoreglări perfecte a fluxului sanguin papilar, presiunea din capilarele medulare (vasa recta) creşte odată cu creşterea presiunii de perfuzie renală. Această creştere de presiune în ansele capilare renale ar inhiba *uptake*-ul lichidului din zona papilară şi ar produce, astfel, creşterea presiunii hidrostatice interstiţiale, care ar putea modifica reabsorbţia tubulară a sodiului şi a apei.

S-a observat, de asemenea, o reducere semnificativă a răspunsului presiune-natriureză-diureză după îndepărtarea capsulei renale, fără însă ca procesul respectiv să fie eliminat în totalitate. Se precizează astfel că răspunsul presiune-natriureză-diureză poate fi modulat de către nivelurile bazale ale presiunii hidrostatice interstiţiale şi că este în relaţie directă cu mărimea schimbărilor presionale atunci când presiunea de perfuzie renală este crescută.

Măsurătorile simultane ale presiunii hidrostatice interstiţiale din zonele corticală şi medulară au arătat că în condiţiile rinichiului intact (cu capsula sa inextensibilă prezentă), modificările presionale sunt simultane, în timp ce la rinichiul decapsulat apare o disociere. Astfel, creşterea presiunii hidrostatice medulare, ca urmare a creşterii presiunii de perfuzie a rinichiului de la 105 la 145 mmHg, nu se însoţeşte de nici o modificare a presiunii hidrostatice interstiţiale în zona corticală. Deci, ansele capilare drepte din medulară par să fie responsabile de nivelul presiunii interstiţiale renale.

Modificările presiunii hidrostatice interstiţiale din medulara renală ar putea, de asemenea, să explice răspunsul rezidual presiune-natriureză, observat pe rinichiul decapsulat. Aceste studii precizează că o creştere a presiunii interstiţiale în zona corticală atunci când presiunea de perfuzie renală creşte este consecinţa creşterii presiunii capilare în „vasa recta" papilare şi a presiunii lichidului interstiţial medular, efect care se transmite şi în zona corticală. Acest proces ar putea explica creşterea presiunii interstiţiale în zona corticală renală atunci când se produce o creştere a presiunii arteriale renale fără o modificare a

presiunilor hidrostatică şi oncotică în capilarele peritubulare corticale. Astfel de modificări ar putea influenţa transportul sodiului şi apei în tubul proximal prin alterarea „*back-leak*" şi a reabsorbţiei pasive a ionilor, în timp ce creşterea presiunii în interstiţiul medular ar modifica simultan reabsorbţia tubulară în porţiunea descendentă a ansei Henle. Deci, răspunsul presiune-natriureză-diureză pare să fie mediat în cele din urmă în parte prin modificările de hemodinamică în zona medulară şi ale presiunii hidrostatice a lichidului interstiţial al rinichiului. Deocamdată, mecanismul prin care modificările presiunii hidrostatice a interstiţiului renal afectează reabsorbţia tubulară de sodiu şi apă nu este explicat cu certitudine.

În afara teoriei „*back-leak*" de trecere paracelulară a sodiului şi a apei, alţi cercetători au sugerat că transportul activ de sodiu ar putea fi influenţat prin modificări fizice ale geometriei celulelor tubulare renale. Semnalul ar putea fi pe cale chimică, reprezentat de activarea autacoizilor renali, care ar produce modificarea transportului activ. În acelaşi sens s-a arătat că inhibitori ai sintezei de prostaglandine ar reduce natriureza determinată prin creşterea directă a presiunii hidrostatice renale.

11.5.2. INTERACŢIUNI NERVOASE ŞI UMORALE CU MECANISMUL PRESIUNE–NATRIUREZĂ–DIUREZĂ

Interacţiuni nervoase. O serie de date experimentale au scos în evidenţă posibilităţi de influenţare a răspunsului presiune-natriureză-diureză atât prin mecanisme nervoase, cât şi umorale. Astfel, în urma clampării carotidelor şi a perfuziei cu noradrenalină apare evident răspunsul natriuretic şi de creştere a diurezei. Acest răspuns este însă mai redus decât acela observat prin modificările presiunii de perfuzie a rinichiului, apărute ca o consecinţă a manevrelor mecanice de clampare a aortei. Denervarea acută renală modifică semnificativ relaţia dintre excreţia de sodiu şi presiunea de perfuzie a rinichiului la şobolani cu hipervolemie. Creşterea tonusului simpatic renal determină o reducere evidentă a răspunsului „presiune-natriureză-diureză".

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Depleţia sodată şi hidrică stimulează secreţia de renină, urmată de creşterea consecutivă a nivelului circulant al Ang II, ceea ce induce o creştere a secreţiei de aldosteron. În consecinţă, angiotensina II modifică reabsorbţia tubulară de sodiu atât direct (efect antinatriuretic), cât şi indirect (alterarea hemodinamicii renale), prin modificarea forţelor hidrostatice şi oncotice din capilarele peritubulare. Deci, modificările reabsorbţiei proximale a sodiului şi ale rezistenţei vasculare renale acţionează confluent în vederea scăderii capacităţii rinichiului de a elimina Na^+ şi apa. În acelaşi timp, aldosteronul îşi exercită efectele atât la nivelul tubului colector, cât şi la nivelul tubului distal, unde creşte reabsorbţia netă de sodiu şi reduce „*back-leak*"-ul sodiului.

Prostaglandinele. Se ştie că rinichiul este implicat major în metabolismul derivaţilor acidului arahidonic. PGI_2 sintetizată în corticala renală se pare că intervine în elaborarea reninei ca răspuns la scăderea presiunii de perfuzie renală.

La rândul lor, prostaglandinele PGE_2 sunt sintetizate de celulele interstiţiale şi cele ale tubului colector. Se pare că sinteza lor este stimulată de Ang II. Atât PGI_2, cât şi PGE_2 au acţiuni vasodilatatoare şi este posibil să reprezinte sistemul vasodilatator care să contracareze efectele vasoconstrictoare ale tromboxanului A_2, Ang II şi ale altor amine biogene la nivelul vaselor renale şi în sectorul vascular extrarenal.

Activitatea PGE_2 şi a PGF_{2alfa} pare să varieze în funcţie de balanţa sodiului. PGE_2 inhibă efectele hidrostatice ale vasopresinei, stimulând excreţia apei libere. PGE_2 inhibă, de asemenea, reabsorbţia sodiului şi/sau a clorului la nivelul porţiunii groase a ramului ascendent şi la nivelul porţiunii corticale a tubului colector. Atât PGE_2 cât şi PGF_{2alfa} inhibă reabsorbţia ureei de-a lungul tubului colector.

În plus, s-a evidenţiat faptul că răspunsul presiune-natriureză-diureză se acompaniază de o creştere a excreţiei urinare de PGE_2.

Date recente au precizat că prostaglandinele renale ar modula răspunsul presiune–natriureză prin modificarea presiunii hidrostatice interstiţiale datorită variaţiilor rezistenţei vaselor medulare.

Sistemul kininelor. Sistemul kininelor biologic active se pare că influenţează distribuţia fluxului sanguin renal, precum şi excreţia de apă şi electroliţi, acţionând ca hormon paracrin. Bradikinina are efect natriuretic prin acţiune predominantă la nivelul tubului colector.

11.6. LUCRUL RINICHIULUI

Pentru îndeplinirea funcţiilor proprii, celulele renale efectuează un lucru care implică cheltuială de energie.

Lucrul rinichiului a putut fi calculat în mod indirect prin consumul de oxigen al acestuia şi care la om este de 10 cm^3 oxigen/minut. Acest consum traduce o cheltuială de energie de circa 60–180 cal/24 de ore, adică 1/12 din metabolismul bazal, consum foarte ridicat dacă îl raportăm la greutatea rinichilor şi care nu reprezintă decât 0,7% din greutatea corporală.

11.7. REGLAREA FUNCŢIEI RENALE

Cantitatea de urină produsă de rinichi în 24 de ore ca, de altfel, şi concentraţia diferitelor substanţe solvite variază în limite foarte largi.

Aceste variaţii de necesitate se produc datorită intervenţiei a numeroşi factori, care îşi manifestă acţiunea fie pe cale nervoasă, fie prin intermediul unor substanţe umorale.

Influenţele nervoase şi hormonale se exercită de cele mai multe ori în mod conjugat asupra rinichiului.

11.7.1. MECANISMELE NERVOASE DE REGLARE A FUNCŢIEI RENALE

Intervenţia factorilor nervoşi în modificarea funcţiei renale a fost observată încă de multă vreme în cazul anumitor stări comatoase însoţite de anurie sau, din contră, de poliurie.

În 1858, Cl. Bernard a provocat, prin puncţia bulbului rahidian, poliurie (însoţită de albuminurie sau de glicozurie) sau anurie în funcţie de nivelul la care s-a practicat puncţia. O serie de alte cercetări ulterioare demonstrează rolul sistemului nervos vegetativ asupra rinichiului. Descrierea diverselor reflexe viscero-renale, sau reno-renale, influenţa reflex-condiţionată a scoarţei cerebrale vin să completeze capitolul atât de complex al acţiunilor nervoase asupra activităţii rinichiului.

Intervenţia sistemului nervos vegetativ asupra activităţii renale se manifestă prin efecte vasomotorii. Excitarea pediculului renal provoacă vasoconstricţie în sistemul arterial şi scăderea debitului venos al rinichiului. Secţionarea lui provoacă vasodilataţie şi mărirea diurezei.

Sistemul nervos vegetativ intervine în modificarea diurezei şi în alt mod. S-a observat că, în timpul diurezei normale, numai o jumătate din totalul glomerulilor este permeabilă circulaţiei, cealaltă jumătate rămânând rând pe rând inactivă. Această alternanţă funcţională glomerulară a fost denumită „tur de serviciu". Acest fenomen poate fi influenţat de agenţi farmacodinamici. Cafeina deschide un număr mai mare de glomeruli, având drept rezultat poliuria consecutivă, iar adrenalina scoate din circulaţie până la 95% din glomeruli, determinând oligurie prin vasoconstricţia realizată.

De asemenea, excitarea splanhnicului exclude glomerulii prin vasoconstricţia arteriolei aferente, iar secţionarea sa suprimă alternanţa glomerulară, mărind numărul glomerulilor activi. Interesant de remarcat este faptul că după un timp variabil de la secţionarea splanhnicului, intermitenţa funcţională glomerulară reapare, probând astfel existenţa unei vasomotricităţi autonome renale.

Deci, sistemul nervos vegetativ intervine în reglarea funcţiei rinichiului prin jocul vasomotor, care controlează variaţiile presiunii sanguine intraglomerulare ale fluxului sanguin glomerular şi, implicit, ale diurezei.

11.7.2. MECANISMELE HORMONALE DE REGLARE A FUNCŢIEI RENALE

Intervenţia glandelor endocrine în activitatea renală se manifestă îndeosebi asupra mecanismelor prin care rinichiul participă la menţinerea balanţei hidrosaline corecte a organismului. Acţiunea diferiţilor

hormoni (ADH, Aldo, ANF etc.) se exercită fie direct la nivelul rinichiului, fie indirect, prin modificarea factorilor care reglează distribuţia şi mişcarea apei şi electroliţilor în organism.

Extractele de hipofiză posterioară conţinând ADH exercită o acţiune oligurică. Acţiunea antidiuretică a ADH rezultă în urma creşterii reabsorbţiei de apă în segmentul distal al nefronului (tub distal şi tub colector). Este vorba de reabsorbţia facultativă, care reprezintă în medie 15% din filtratul glomerular. Deci, ADH intervine în ajustarea cantităţii de apă care trebuie eliminată din organism.

De remarcat că numai la om hormonul antidiuretic (vasopresina) intervine în reabsorbţia tubulară de apă, la reptile aceasta influenţează filtrarea glomerulară, iar la păsări influenţează atât filtrarea, cât şi reabsorbţia apei.

Mecanismul prin care ADH creşte reabsorbţia de apă este încă discutat. Unii cercetători susţin ipoteza că ADH ar acţiona prin intermediul hialuronidazei. Această enzimă, acţionând asupra mucopolizaharidelor structurale, ar determina depolarizarea acestora şi, astfel, ar creşte permeabilitatea pentru apă a peretelui tubular.

Alţi cercetători au pus în evidenţă că vasopresina acţionează prin legarea de receptorii specifici de la nivelul membranei celulelor-ţintă.

S-au descris două subtipuri de receptori pentru vasopresină: receptorii V_1-vasculari, evidenţiaţi pe membrana fibrelor musculare netede din structura arteriolelor, hepatocite, trombocite, medulosuprarenală, adenohipofiză, şi receptorii V_2, prezenţi în membrana porţiunii terminale a tubului distal şi a tubilor colectori.

Legarea vasopresinei de receptorii V_1 este urmată de activarea fosfolipazei C-membranare, care stimulează producerea intracitoplasmatică de 1,2-diacilglicerol şi de 1,4,5-inozitol trifosfat, urmată de activarea protein kinazei C şi mobilizarea Ca^{2+} intracelular. Creşterea concentraţiei Ca^{2+} intracelular determină activarea calmodulin kinazei, urmată de suita de procese finalizate prin răspuns celular.

La nivelul tubului renal, cuplarea vasopresinei (hormonului antidiuretic) cu receptorii de tip V_2 este urmată de activarea adenilat ciclazei, care determină creşterea concentraţiei intracitoplasmatice de 3´5´-cAMP ce activează protein kinaza A. La rândul ei, protein kinaza A activată determină fosforilarea actin-*binding* proteinei, a vilinei şi eliberarea de ioni de calciu, efecte urmate de agregarea canalelor de apă de la suprafaţa luminală a tubului urinifer şi creşterea reabsorbţiei de apă.

O varietate complexă de stimuli este capabilă să influenţeze hipotalamusul care, printr-un mecanism tensio-osmoreglator, menţine la valori constante echilibrul hidroelectrolitic al organismului în vederea eliberării de ADH retrohipofizar în circulaţia sanguină (fig. 11.37).

Corticosuprarenala reprezintă de asemenea o glandă cu secreţie internă care intervine în mare măsură în reglarea funcţiilor rinichiului.

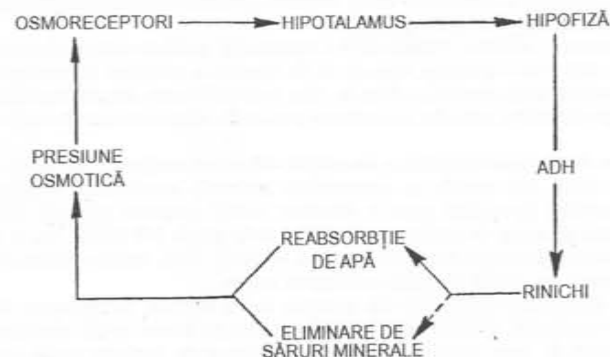


Fig. 11.37. Intervenţia hormonului antidiuretic în mecanismul de reglare a funcţiei renale.

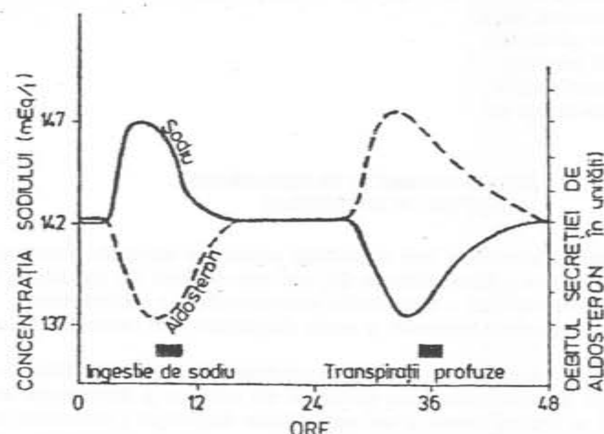


Fig. 11.38. Interrelații între nivelul sodiului plasmatic și secreția de aldosteron.

Toți steroizii corticosuprarenali, dar în special mineralocorticoizii intervin în reglarea funcției renale. Dintre aceștia, mai bine cunoscuți sunt dezoxicorticosteronul (DOC) și aldosteronul, denumit și electrocortină sau corticoid electrolitoreglator. Cel mai activ hormon este aldosteronul, care la nivelul rinichiului are acțiune de 100 de ori mai puternică decât DOC.

De remarcat că aldosteronul reduce eliminarea de Na^+ și crește pe aceea de K^+ la nivelul rinichiului, glandelor sudoripare, glandelor salivare etc.

Aldosteronul eliberat în circulație își manifestă acțiunea cu precădere la nivelul tubului distal, stimulând, așa cum s-a precizat în paginile anterioare, reabsorbția Na^+ din urină în celula tubulară și eliminând K^+ în lumenul tubului. Se pare că aldosteronul nu acționează numai la nivelul tubului distal, întrucât s-a observat facilitarea transportului de Na^+ și în segmentul proximal și chiar în tubul colector (fig. 11.38).

Efectele aldosteronului la nivelul celulei tubulare se realizează după cuplarea prealabilă cu receptorii din teritoriul celular – *ipoteza inducției.*

Există și alte păreri cu privire la modalitățile de realizare a efectelor aldosteronului. Unii cercetători presupun că mineralocorticoizii ar determina creșterea permeabilității polului apical al celulei epiteliale pentru ionul de sodiu prin deschiderea unor canale de sodiu și, astfel, ar facilita contactul său cu pompa – *teoria permeazelor.*

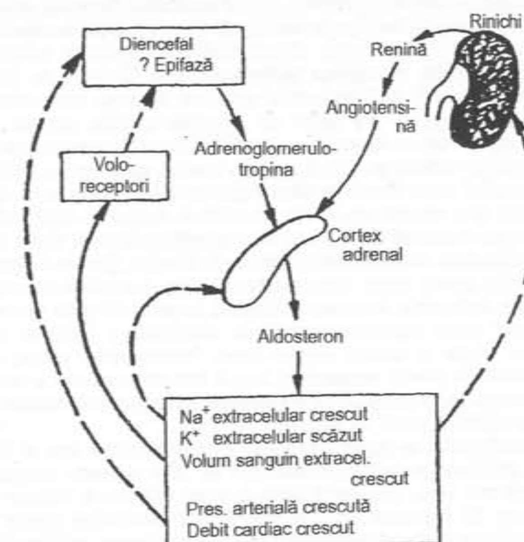
Alți autori presupun un efect de creștere a activității pompei de sodiu și stimularea sintezei sau activării Na^+, K^+–ATPazei.

Și, în sfârșit, o altă teorie susține că aldosteronul și-ar manifesta acțiunea prin activarea uneia sau mai multor etape metabolice cu rol în stimularea sintezei de ATP. În acest mod, aldosteronul ar determina creșterea concentrației materialului energetic necesar pentru funcționarea pompei.

După unii autori, glanda suprarenală este stimulată în vederea secreției de mineralocorticoizi, în afara ionilor de Na^+, K^+, a sistemului renină-angiotensină și ACTH și de către un factor eliberat de epifiză denumit adrenoglomerulotropină (fig. 11.39).

În reglarea activității renale, un rol deosebit îl au și peptidele natriuretice. Evidențiată pentru prima dată în cardiomiocitele atriale, sinteza factorului natriuretic atrial (ANF) a fost identificată apoi și în sistemul nervos și chiar în rinichi. Aceste peptide, cu structură și denumire diferite în funcție de locul de sinteză, intervin în principal în homeostazia hemodinamicii organismului. Intervenția peptidelor natriuretice în procesul amintit se realizează, pe de o parte, prin implicarea lor în mecanismele de reglare a metabolismului hidroelectrolitic, iar, pe de altă parte, prin variații ale tonusului vascular.

Fig. 11.39. Mecanisme posibile de reglare a secreției de aldosteron.



Departe de a fi elucidate toate implicațiile sistemului de peptide natriuretice în economia funcțională a organismului, se admite până în prezent că cele mai importante roluri s-ar rezuma la:

- inhibarea secreției de vasopresină de la nivelul neurohipofizei;
- relaxarea musculaturii netede;
- inhibarea reabsorbției Na^+ și apei la nivelul tubului urinifer;
- inhibarea secreției de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular renal;
- scăderea sintezei de aldosteron de către celulele zonei glomerulare a glandei corticosuprarenale.

Prin aceste efecte, peptidele natriuretice realizează o scădere a volumului și presiunii sanguine ca urmare a creșterii diurezei, eliminărilor de sodiu și altor electroliți, precum și a vasodilatației arteriolare.

Peptidele natriuretice pot influența funcția renală atât prin acțiuni la nivelul polului glomerular, cât și al celui tubular al nefronului. Efectele glomerulare se materializează prin creșterea filtrării glomerulare, atât prin creșterea coeficientului de ultrafiltrare la nivelul capilarelor glomerulare, cât și prin modificări adecvate ale rezistenței arteriolelor aferente și eferente.

La nivelul polului tubular, ANF afectează transporturile transtubulare de apă și electroliți atât la nivel proximal, cât și în porțiunea medulară a canalului colector.

În condiții bazale, reabsorbția de apă și sodiu este modificată de către ANF în mod indirect, prin inhibarea efectelor angiotensinei II la nivelul tubului proximal. De asemenea, ANF determină creșterea eliminărilor de Na^+ și apă prin acțiune la nivelul porțiunii terminale a nefronului. Excreția renală de apă este influențată prin inhibarea reabsorbției sale indusă de vasopresină la nivelul tubului colector.

Inhibarea reabsorbției de Na^+ se realizează prin intermediul receptorilor specifici. S-au descris până în prezent trei tipuri de receptori specifici. Mesagerul secund este cGMP, care influențează reabsorbția electrogenă de Na^+, reducând probabilitatea de deschidere a canalelor cationice la nivelul polului luminal al membranei celulei tubulare. cGMP odată format blochează canalul cationic și, respectiv, reabsorbția de Na^+ prin două mecanisme:

– o posibilitate de inhibare a canalelor s-ar realiza printr-un mecanism independent de fosforilări, fixându-se fie pe situsul de modificare alosterică a canalului, fie pe o subunitate reglatoare;

– o altă posibilitate de blocare a canalelor cationice s-ar realiza prin activarea protein kinazei cGMP-dependente, care pe o cale secvențială implică proteina Gi-GTP.

Aceste mecanisme cGMP-dependente inhibă reabsorbţia de sodiu la nivelul canalului colector din medulara internă şi explică în mare parte natriureza observată după creşterea nivelului plasmatic de ANF.

În afara hormonului antidiuretic, aldosteronului şi peptidelor natriuretice, numeroşi alţi factori hormonali intervin secundar în reglarea hidroelectrolitică, începând cu glucocorticoizii şi sfârşind cu hormonii tiroidieni şi sexuali. Unii cercetători presupun existenţa unui hormon diuretic eliberat de către hipofiza anterioară. Totuşi, nu s-a izolat un principiu specific, capabil să contrabalanseze acţiunea hormonului antidiuretic. Puterea diuretică a extractelor de hipofiza anterioară rezultă probabil din acţiunea conjugată a mai multor hormoni pe care îi conţine. Insulina scade pragul renal de eliminare a glucozei, iar adrenalina în doze mici creşte fluxul de filtrare glomerulară, în timp ce în doze mari fluxul scade.

Parathormonul, prin efectele sale renale, intervine în menţinerea echilibrului fosfo-calcic. Administrarea parathormonului la om determină creşterea rapidă a excreţiei urinare de fosfat, sodiu, potasiu şi bicarbonat şi scăderea eliminării de calciu, magneziu, ioni de hidrogen, amoniac. Cel mai evident efect al parathormonului este de stimulare a excreţiei ionului fosfat. Hormonul paratiroidian şi-ar realiza acţiunea prin două mecanisme: pe de o parte, prin inhibiţia reabsorbţiei proximale a fosfaţilor, iar pe de altă parte prin stimularea secreţiei acestui ion.

Parathormonul creşte capacitatea renală de reabsorbţie a calciului, acţionând la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle şi tubului contort distal. Parathormonul creşte, de asemenea, şi reabsorbţia tubulară a magneziului la nivelul segmentului larg al braţului ascendent al ansei Henle. Dar, administrarea cronică de parathormon nu se însoţeşte de hipermagneziemie, probabil datorită hipercalcemiei asociate, care inhibă reabsorbţia tubulară renală de magneziu.

Rolul parathormonului în reglarea fiziologică a magneziemiei pare să fie astfel mai puţin important. Deşi secreţia de parathormon este stimulată acut de către scăderea magneziului plasmatic, ea este de aproximativ trei ori mai puţin importantă decât în cazul calciului în cantităţi echimolare.

Parathormonul îşi realizează efectele prin acţiune metabolică directă la nivelul celulei epiteliale tubulare. Există receptori pentru parathormon la nivelul membranei celulelor epiteliale ale tubului proximal. Prin interacţiunea parathormon – receptori specifici membranari se activează sistemul adenilat ciclază – 3'5'-cAMP, care realizează efectele menţionate. Concomitent, are loc şi o eliminare parţială a cAMP în urină, prezenţa sa fiind considerată ca o dovadă a activităţii paratiroidiene.

Calcitonina stimulează moderat reabsorbţia tubulară de calciu la nivelul ansei Henle şi al tubului distal. Şi acest hormon acţionează la nivelul rinichiului prin intermediul unor receptori membranari specifici, activând sinteza de cAMP intracelular.

În acţiunea sa la nivelul rinichiului, parathormonul se găseşte în strânsă corelaţie cu vitamina D. Este ştiut faptul că vitamina D_3 (colecalciferolul), forma absorbită la nivelul intestinului, nu este activă asupra metabolismului fosfo-calcic. Forma activă prezintă doi oxidrili în poziţiile 1 şi 25. Hidroxilarea colecalciferolului în poziţia 25 se face la nivelul ficatului, iar a doua hidroxilare (în poziţia 1) se realizează de către rinichi. Transformarea 25-hidroxicolecalciferolului de către rinichi este controlată indirect de valoarea echilibrului fosfo-calcic şi nemijlocit de parathormon. În acest context, numeroşi fiziologi atribuie parathormonului rolul de „stimulină" a sintezei de $1,25(OH)_2D_3$. Această acţiune a parathormonului se realizează prin intermediul efectului de stimulare a eliminării fosfaţilor la nivel renal. Scăderea concentraţiei plasmatice a fosfaţilor stimulează sinteza de $1,25(OH)_2D_3$ la nivelul cortexului renal.

Vitamina D_3, devenită activă după hidroxilarea renală în poziţia 1, favorizează reabsorbţia tubulară de calciu. Efectele $1,25(OH)_2D_3$ asupra reabsorbţiei de calciu la nivelul tubului urinifer sunt directe şi se realizează prin intermediul receptorilor specifici, prezenţi în celulele tubului distal.

11.8. EXPLORAREA FUNCŢIILOR RINICHIULUI

Pentru explorarea stării funcţionale a rinichiului se descriu o multitudine de metode şi tehnici.

Unele dintre aceste metode oferă date asupra funcţiilor renale în ansamblu, probele indirecte, care se referă la examenul de urină şi examenul de sânge şi care oferă indicaţii asupra capacităţii rinichiului de menţinere a: izotoniei, izovolemiei şi a concentraţiei plasmatice normale a produşilor de catabolism proteic.

Există însă şi metode directe de explorare a uneia din funcţiile rinichiului:
- explorarea fluxului plasmatic renal;
- determinarea filtratului glomerular;
- explorarea reabsorbţiei tubulare;
- studiul excreţiei (secreţiei) active;
- proba de diluţie şi concentrare etc.

11.8.1. METODE INDIRECTE DE EXPLORARE A FUNCŢIILOR RINICHIULUI

Examenul de urină. Urina este produsul final al activităţii excretorii a rinichiului şi conţine resturi ale metabolismului intermediar proteic şi săruri solvite în apă, care sunt eliminate din organism ca rezultat al funcţiei rinichiului de menţinere constantă a homeostaziei hidroelectrolitice a mediului intern.

Pentru explorarea stării funcţionale a rinichiului şi pentru diagnosticul unei nefropatii, examenul de urină este indispensabil.

Introducerea unor noi metode de explorare funcţională a rinichiului prin tehnicile cantitative – testul Addis-Hamburger, electroforeza şi imunoelectroforeza proteinelor din urină, ca şi determinarea activităţii enzimelor urinare în nefropatii au făcut să crească şi mai mult valoarea diagnostică a examenului de urină.

Examenul urinei trebuie să înceapă cu studiul ei macroscopic: volumul, transparenţa, culoarea, mirosul, densitatea etc. Este, deci, vorba de examenul fizic al urinei.

Volumul de urină – diureza: cantitatea de urină eliminată în decursul a 24 de ore poartă numele de diureză şi are o valoare de 900–1 500 ml. Urina obligatorie este de 500 ml/24 h, restul de urină (400–1 000 ml) reprezintă urina facultativă. Volumul de urină variază în condiţii fiziologice, în plus sau în minus, în funcţie de cantitatea de lichide ingerate, efortul fizic depus, temperatura mediului ambiant, stări emoţionale etc.

Regimurile bogate în lichide pot creşte diureza până la 2 000 ml/24 h şi chiar mai mult, un efect invers observându-se în condiţiile în care aportul lichidian este scăzut. Efortul fizic intens, însoţit de transpiraţii abundente determină o scădere a diurezei. Temperatura ambiantă scăzută prin vasoconstricţie periferică mobilizează o mare parte din sângele existent în plexurile subpapilare şi determină o creştere a volumului de urină. Un efect invers, de scădere a diurezei, apare în condiţiile unor temperaturi ridicate în ambianţă. Prin mecanism conjugat, efortul fizic desfăşurat în condiţii de ambianţă termică ridicată poate să inducă perturbări hidroelectrolitice însoţite de oligurie, retenţie azotată etc.

Modificări ale diurezei furnizează indicaţii importante şi pentru diagnosticul bolilor de rinichi. Creşterea cantităţii de urină eliminată este cunoscută sub numele de poliurie, scăderea diurezei – oligurie, iar lipsa de formare a urinei – anurie.

Transparenţa: urina normală şi proaspăt emisă este limpede şi transparentă. În anumite stări patologice, urina este tulbure, aşa cum se întâmplă în piurie sau bacteriurie sau când se elimină o cantitate mare de uraţi şi oxalaţi. În glomerulonefrita acută, urina are aspect de bulion de carne.

Culoarea urinei este galben-verzuie, datorită prezenţei urocromului şi urobilinei. În general, urina de dimineaţă este mai închisă la culoare decât în cursul zilei. Stările patologice modifică adeseori culoarea urinei. Astfel, în glomerulonefrite urina devine sanguinolentă datorită prezenţei sângelui care imprimă culoarea roşie. În sindroamele icterice urina este închisă (culoare brună), datorită prezenţei în cantitate mare a pigmenţilor biliari, iar în sindroamele nefrotice urina devine lactescentă.

Densitatea urinei variază între 1 015–1 022. Aceste variaţii se datoresc capacităţii rinichiului de a dilua sau concentra urina pe seama eliminării unor cantităţi mai mari sau mai mici de apă şi substanţe solvite.

În timpul ingestiei de lichide, densitatea scade în jurul cifrei de 1 010, iar pe parcursul probei diluţiei ea ajunge chiar până la 1 003–1 001.

Prânzurile uscate cresc densitatea urinei peste 1 022, iar în cazul probei de concentrare poate să ajungă la 1 028–1 030.

Rinichiul sclerotic îşi pierde capacitatea de diluţie şi concentrare a urinei, eliminând o urină cu densitate aproape constantă (1 009–1 011) – izostenurie.

Reacția urinei este variabilă în funcție de regimul alimentar și de diferitele momente ale zilei în care s-a făcut recoltarea. Emisiile din cursul dimineții au un pH mai fix. În cazul unei alimentații mixte, urina are un pH acid (6,2–6,6). Ca urmare a unei alimentații carnate pH-ul variază între 5,2–5,3, pentru ca un regim eminamente vegetarian să deplaseze pH-ul spre alcalinitate (7–7,5). La tineri, pH-ul urinar este mai alcalin. Din contră, în timpul iernii, datorită consumului sporit de alimente conservate, pH-ul este mai acid.

Mirosul este caracteristic datorită substanțelor aromatice și amoniacului.

Compoziția urinei. Aceasta diferă mult de a plasmei. În primul rând, urina nu conține proteine și glucoză. Conține 950 ml *apă* la litru de urină, iar restul de 50 ml apă la litru este reprezentat prin substanțe organice și anorganice.

Substanțele organice prezente în urină sunt în marea lor majoritate produși rezultați în urma metabolismului celular.

Ureea se elimină prin urină în timp de 24 de ore în cantitatea de 25 g. După cum se poate observa, concentrația ureei în urină este de aproape 60–80 de ori mai mare decât în plasma sanguină.

Acidul uric se elimină în cantitate de 0,6–0,7 g în timp de 24 de ore. După cum se știe, concentrația plasmatică a acidului uric variază între 2–4 mg/dl, așa încât se observă o concentrare foarte intensă și a acestui produs de eliminare în urină față de plasmă.

Creatinina este, de asemenea, în concentrație mult mai mare în urină (100 de ori), ea eliminându-se în cantitate de 1–2 g/24 de ore.

Acizii aminați se elimină prin urină aproximativ 0,35–0,50 g în 24 de ore. De asemenea, prin urină se elimină: acid oxalic, acid citric, acid beta-oxibutiric, ca atare sau sub formă de săruri etc.

Pigmenții urinari sunt urocromul (0,3 g/24 h) și urobilina (25 mg/24 h).

Tot prin urină se elimină: vitamine (vitamina C, când aceasta se administrează în exces, vitamine din complexul B), enzime (lactic dehidrogenaza), acidul vanilmandelic, estrogenii, 17-cetosteroizii etc. Dozarea lactic dehidrogenazei în urină reprezintă un test de explorare a funcției renale.

În cadrul *substanțelor anorganice*, constituentul principal este reprezentat de cloruri, care se elimină în cantitate de 12–15 g/24 h. Dintre acestea, NaCl deține ponderea cea mai mare, eliminându-se zilnic în cantitate de 10–12 g.

Sulfații se elimină ca atare sau sub formă de produși sulfoconjugați și indican, în cantitate de 2 g/24 h.

Fosfații se elimină 1,5 g/24 h, amoniacul 0,7 g/24 h, fiind de 400 de ori mai concentrat decât în plasmă.

Sodiul se elimină 3–5 g/24 h, potasiul 2–3 g/24 h, concentrație de aproximativ 10 ori mai înaltă decât în plasmă.

Calciul se elimină 0,2 g/24 h, magneziul 0,1 g/24 h și, de asemenea, carbonați și bicarbonați, în funcție de necesitățile de moment ale organismului.

Sedimentul urinar. Examenul urinei trebuie completat întotdeauna cu urmărirea la microscop a sedimentului urinar. Examenul se execută din urina proaspătă, după centrifugare (5 minute de 2 000 turații/mm).

În sedimentul urinar se pot întâlni elemente de origine celulară – hematii, leucocite, epitelii, cilindri de precipitare, diferite cristale, microorganisme etc.

Se admite că prezența hematiilor în urină indică existența unui proces patologic la nivelul rinichiului, pentru că, în general, hematiile lipsesc în sedimentul subiecților normali.

Leucocitele sunt prezente în urină. Chiar în cazul sedimentului normal numărul acestora variază între 1–10 pe un câmp microscopic. În condiții patologice, numărul leucocitelor crește peste 10 până la 15 și mai mult pe câmpul microscopic.

Celulele epiteliale apar în condiții normale de la nivelul căilor urinare. Creșterea numărului lor arată, de regulă, o inflamație catarală, descuamativă la nivelul căilor urinare.

Cilindrii iau naștere în tubii uriniferi prin coagularea substanțelor prezente în tubi și reprezintă adevărate mulaje ale acestora. În marea majoritate a cazurilor, cilindrii sunt consecința precipitării de proteine. Aceștia poartă numele de cilindri hialini în care, eventual, au fost incluse sau de care au aderat hematii (cilindri hematici), leucocite (cilindri leucocitari), celule epiteliale intacte (cilindri epiteliali) sau eventual degenerate granular (cilindri granuloși sau grăsoși) etc.

Cristalele de oxalați, fosfați, carbonați, acid uric pot apărea și în urina normală în condiții de reducere a diurezei sau de aport alimentar dezechilibrat (exces de ciocolată, viscere, făinoase, spanac etc.). Eliminarea abundentă de cristale prin urină la un subiect cu diureză normală și dietă echilibrată este aproape întotdeauna patologică.

În urină pot fi prezente și microorganisme. Pentru punerea în evidență a acestora, urina trebuie colectată aseptic. Decelarea microorganismelor pe frotiul colorat obținut din sedimentul urinar (albastru de metilen, Gram, Ziehl) se cere completată prin examene bacteriologice de specialitate.

Punerea în evidență și determinarea elementelor sedimentului urinar se face mai exact prin proba Addis. Se recoltează urina din 12 ore (24 de ore), se centrifughează (după o prealabilă omogenizare) 10 ml din aceasta la 1 600 turații/min timp de 10 minute și se îndepărtează 8,9 sau 9,5 ml din supernatant, concentrând astfel sedimentul de 5–10–20 de ori. Se numără apoi elementele (hematii, leucocite, celule, cilindri) pe hemocitometru.

Hamburger a modificat tehnica, calculând eliminarea elementelor respective în timp de un minut. Pentru ușurarea calculului diurezei pe minut se poate face recoltarea urinei într-un interval de 100 de minute.

După tehnica Addis se elimină în medie: 500 000 de hematii, 1–2 milioane de leucocite, 5 000 de cilindri în 24 de ore.

Conform metodei propuse de Hamburger, fluxul de eliminare al elementelor celulare este: hematii 0–100/min; leucocite 0–500/min; cilindri 0–7/min.

Examenul sângelui. Studiul modificărilor proteinelor serice, ca de altfel și dozarea substanțelor azotate neproteice (uree, creatină, creatinină, acid uric etc.) conținute în plasma sanguină constituie un indicator util în aprecierea funcției rinichiului.

Scăderea proteinelor plasmatice este cauzată uneori de pierderea lor pe cale urinară.

Proteinemia mai mică de 6–7 g/dl de plasmă determină scăderea presiunii coloidosmotice a sângelui. Datorită acestui fapt, apa interstițială trece cu greutate și nu în totalitate la nivelul capătului venos al capilarului, generând edemele. De fapt, edemul reprezintă una din primele manifestări de suferință renală. Edemul renal se caracterizează prin aspectul generalizat, este moale, alb și nedureros.

Atunci când capacitatea funcțională a rinichiului este îngrădită, eliminarea substanțelor de excreție, rezultate în urma proceselor metabolice din organism, cât și a substanțelor străine nu se mai face în condiții normale, acestea fiind reținute în sânge și, în consecință, crește concentrația lor serică.

Dintre produșii finali ai metabolismului proteic, ureea reprezintă principalul compus azotat neproteic din sânge. În mod normal, concentrația ureei în sânge este de 20–40 mg/dl. Creșterea concentrației ureei în sânge reprezintă semnul cel mai fidel al insuficienței renale. De altfel, mărimea acestor creșteri permite să se aprecieze gravitatea bolii.

Valorile ureei pot să crească peste 1 g/l, ajungând chiar la 4–5–10 g/l, stare ce poartă numele de uremie. Valorile ureei sanguine sunt crescute într-o serie de boli renale: glomerulonefrită acută, glomerulonefrită cronică, pielonefrită, nefropatie lupică, insuficiență renală, sau în boli ale altor organe care interesează și rinichiul, cum sunt hipertensiunea arterială malignă, hipertensiunea arterială primitivă stadiul III etc.

În condiții normale, concentrația serică a *creatininei* este constantă, nefiind influențată de aportul alimentar, de diureză sau de efort. Ea se cifrează la valorile de 0,6–1,3 mg/dl. Constanța nivelului seric al creatininei arată originea sa strict endogenă (din creatină și fosfagen). Creatinina crește în sânge înaintea creșterii ureei sanguine, fiind un indicator mai fidel al afectării funcției rinichiului.

Rezerva alcalină (RA) reprezintă un important indicator asupra funcției renale. În mod normal, valoarea RA este de 50–60 vol. CO_2% ml sânge.

Când funcția respiratorie este normală, scăderea rezervei alcaline indică tendința la acidoză, în timp ce creșterea ei denotă o stare de alcaloză, ca urmare a imposibilității de eliminare pe cale renală a corpilor acizi sau bazici. Ambele stări pot fi întâlnite mai ales în insuficiența renală.

TABELUL 11.II

Exprimare comparativă a compoziției chimice a plasmei și urinei

Elemente	*Plasmă* *g/l*	*Urină* *g/l*	*Conc. urină / conc. plasmă*
Proteine	70	0	60–70
Uree	0,20–0,40	15–30	0
Acid uric	0,045	0,09–1,6	2–40
Creatinină	0,01	0,8–1,20	80–120
Acizi aminați	0,5	0,8–1	1–2
Bilirubină	0,005	0	0
Glucoză	1	0	0
Colesterol	1,5–2,3	urme	0
Na^+	3,3	3–6	1–2
K^+	0,19 – 0,21	2–3	10–15
Mg^{2+}	0,018–0,020	0,10	5
Ca^{2+}	0,1	0,1–0,3	1–3
Cl^-	3,65	5–7	1–2
CO_3H^-	1,65	0	0
PO_4^-	0,045	1,4–3,5	30–80
SO_4^-	0,1	1–1,5	10–15
$(NH_4)^+$	0,001–0,002	1–3	1 000–2 000

Ionograma dă informații separate asupra concentrației fiecărui ion din plasmă. Determinarea principalilor electroliți în umorile organismului are o deosebită importanță teoretică și practică în domeniul nefropatiilor, având în vedere rolul deosebit al rinichiului în menținerea echilibrului hidroelectrolitic (tabelul 11.II).

11.8.2. METODE DIRECTE DE EXPLORARE A FUNCȚIILOR RINICHIULUI

Așa după cum se știe, rinichiul își realizează funcția sa de menținere a homeostaziilor organismului prin punerea în joc a unor mecanisme funcționale, din care cele mai importante sunt:
- o adecvată irigație renală;
- un proces eficace de filtrare glomerulară;
- o reabsorbție selectivă și activă la nivelul tubilor;
- o secreție activă;
- mecanismul de diluție și concentrare a urinei.

Există astăzi metode care dau posibilitatea să se aprecieze cantitativ fiecare din aceste mecanisme funcționale, diferiții factori care reglează aceste procese, ca, de altfel, și lanțul de fenomene prin care ele se realizează.

Majoritatea probelor funcționale renale directe se bazează pe principiul *clearance*-ului. Altele cercetează influența exercitată de factorii care în mod normal controlează respectivul mecanism funcțional sau influența exercitată de unele substanțe inhibitoare. Se poate studia, de asemenea, comportarea rinichiului la încărcări ale organismului cu substanțe a căror excreție se cercetează (așa-numitele probe de încărcare).

Filtrarea glomerulară. Pentru aprecierea filtrării rinichiului se folosește metoda *clearance*-ului.

Așa după cum am arătat, prin *clearance* se înțelege volumul de plasmă, exprimat în mililitri, depurat de respectiva substanță într-un minut și se calculează după formula:

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

în care, U = concentrația urinară a substanței în mg/ml; V = volumul urinar pe minut în mililitri; P = concentrația plasmatică a substanței în mg/ml.

Pentru determinarea filtratului glomerular, așa cum am mai arătat, se folosește inulina, care are un *clearance* de 126–128 ml/min.

Tot pentru determinarea debitului de filtrare se mai pot folosi: manitolul, creatinina sau hiposulfitul de Na.

Fluxul plasmatic renal. În condiții experimentale, irigația renală poate fi direct explorată prin măsurarea fluxului sanguin în vena renală. În condiții clinice, determinările se pot face prin aplicarea principiului Fick. Dintre substanțele folosite pentru determinarea fluxului plasmatic renal, cei mai utilizați sunt acidul paraaminohipuric (PAH), diodrastul și o serie de alte substanțe organice, între care și penicilina.

Testul se face perfuzând PAH sau oricare altă substanță aleasă în ritm continuu, în așa fel încât concentrația plasmatică a substanței să rămână joasă, dar constantă în tot timpul recoltărilor de sânge și cateterizărilor vezicale. Atât recoltarea sângelui, cât și a urinei se face la perioade de timp bine stabilite.

Clearance-ul PAH, deci fluxul plasmatic renal, este de 680– 690 ml/min. Se poate, deci, observa că, din acest flux plasmatic, filtratul glomerular reprezintă doar 20% (126–128 ml/min).

Explorarea reabsorbției selective. Deși, principial, testele de explorare a reabsorbției diferitelor substanțe sunt aceleași, factorii de reglare sunt diferiți, iar prezentarea lor trebuie să fie făcută separat pentru reabsorbția obligatorie și facultativă.

Explorarea reabsorbției de glucoză oferă date suficiente pentru reabsorbția obligatorie.

Se știe că din punct de vedere al reabsorbției glucozei nu toți nefronii unui rinichi se comportă egal. Unii nefroni (slabi) își saturează rapid capacitatea de transport al glucozei. Alți nefroni (puternici) își saturează mai greu posibilitățile de transport al substanței respective. Se înțelege de aici că în condițiile unei creșteri progresive a concentrației de glucoză în plasmă și, deci, în filtratul glomerular, primele urme de glucoză apar în urină după saturarea capacității de transport al glucozei în nefronii slabi și, deci, înainte de a se atinge Tm al glucozei (TmG) și care corespunde momentului în care capacitatea de transport al glucozei a tuturor nefronilor este saturată.

În mod normal, *clearance*-ul glucozei este de 270–350 mg/min. Explorarea TmG constituie unica modalitate de diagnostic al diabetului renal glucozuric, în care celelalte mecanisme funcționale renale sunt normale.

Explorarea reabsorbției facultative folosește *clearance*-ul fosfaților, al sodiului, al acizilor aminați etc.

În cazul fosfaților, se știe că aceștia, filtrați la nivelul glomerulilor, se reabsorb printr-un mecanism de transport activ la nivelul tubilor proximali în cantitatea de 90–95%, procesul fiind controlat de hormonul paratiroidian. Pentru acest motiv, nici fosfaturia, nici fosfatemia nu pot da date asupra funcției rinichiului, întrucât nu permit separarea componentei renale de efectele parathormonului.

Normal, *clearance*-ul fosfaților este de 2–5 mg/min.

Aprecierea eficienței factorilor de reglare a mecanismului de transport al fosfaților se poate realiza cu ajutorul testului Ellsworth-Howard, al testelor cu probenecid și al testului de perfuzie calcică.

Testul Ellsworth-Howard constă în determinarea fosfaturiei în cinci probe separate de urină, toate recoltate la intervale de o oră, după injectarea intravenoasă a 200 U parathormon. La subiectul normal se constată creșteri marcate ale fosfaturiei. La hipoparatiroidieni se constată creșteri importante ale fosfaturiei (reabsorbția redusă la zero), iar în pseudoparatiroidism nu se produc modificări ale fosfaturiei.

Determinarea clearance-ului ureei. Ureea filtrată la nivelul glomerulilor se reabsoarbe, așa după cum s-a arătat anterior, prin procese de difuziune pasivă în procent de 40 la nivelul tubilor. Comportarea rinichiului în procesul de eliminare a ureei poate fi apreciată prin determinarea:

1. *clearance*-ului ureei (coeficientul de depurație ureică Van Slyke);
2. constantei Ambard și a raportului între concentrația ureei în urină și plasmă;
3. probelor de încărcare cu uree sau cu proteine.

Pentru ușurința tehnică cu care se determină, *clearance*-ul ureei reprezintă una din cele mai utilizate probe funcționale renale în clinică.

În stare normală, coeficientul de depurare ureică (*clearance*-ul ureei) variază între 70 și 100%. Se admit variații între 60–132%. Scăderea sub 50% indică prezența unor leziuni ale parenchimului renal, caracterizate printr-un deficit de resorbție, iar creșteri până la 200% denotă o hiperfuncție renală.

Constanta Ambard constituie o probă care are mai ales importanță istorică, având o valoare de 0,07.

Raportul între concentrația ureei în urină și sânge constituie un mijloc foarte simplu de apreciat capacitatea rinichiului de eliminare a ureei. Acest raport trebuie să fie egal sau mai mare de 20.

Valori sub 20, dar de regulă sub 10, se întâlnesc în insuficiența renală acută cu evoluție spre moarte sau cu revenire foarte lentă.

Valori peste 20 până la 110 se întâlnesc în hiperazotemiile trecătoare de origine funcțională.

Proba de încărcare cu uree. Această probă este utilă în special în cazurile în care *clearance*-ul ureei arată valori normale. Trebuie de subliniat faptul că această probă nu se poate efectua decât în cazul unor valori normale ale ureei serice. Se administrează dimineața pe nemâncate 20 g uree. În mod normal, vârful concentrației maxime a ureei se instalează după 2 ore de la administrarea substanței, iar revenirea la valorile inițiale se face la 4–5 ore. În cazuri patologice însoțite de insuficiență renală latentă, revenirea ureei la concentrațiile dinaintea administrării se face lent, cu atât mai lent, cu cât leziunile renale sunt mai severe.

Explorarea funcției de secreție tubulară. Substanțele secretate la nivelul tubilor renali prin mecanisme de transport activ sunt toate delimitate de Tm. Din cauza acestui mecanism secretor activ, unele din aceste substanțe sunt îndepărtate în totalitate din sânge într-o singură tură circulatorie în rinichi și, de aceea, așa cum s-a arătat, *clearance*-ul lor este utilizat pentru măsurarea fluxului plasmatic renal eficace. Această depurare totală nu este însă posibilă decât atunci când concentrația plasmatică a substanței respective este foarte mică. La concentrații ridicate, cantitatea prezentată tubilor spre secreție activă depășește capacitatea maximă de transport a tubilor (Tm), iar peste acest nivel de concentrație creșterea eliminărilor urinare nu se mai face decât prin creșterea concentrației lor în filtratul glomerular.

Valorile normale ale Tm_{PAH} sunt 72–77 mg/min și constituie cea mai bună măsură a masei de țesut tubular funcțional (fig. 11.40).

Procedee similare se folosesc și în cazul altor substanțe transportate activ, cum ar fi diodrastul (Tm = 42–52 mg/min), penicilina etc.

O bună apreciere a secreției active și, deci, a masei funcționale tubulare se poate face prin cercetarea eliminării unor substanțe colorate, care sunt secretate de tubi. S-au folosit în acest sens albastrul de metilen și indigo-carminul, rodanatul de sodiu, roșul de Congo etc. Astăzi se folosește aproape în exclusivitate *proba cu fenolsulfonftaleină (PSP)*, sugerată de Rowntree.

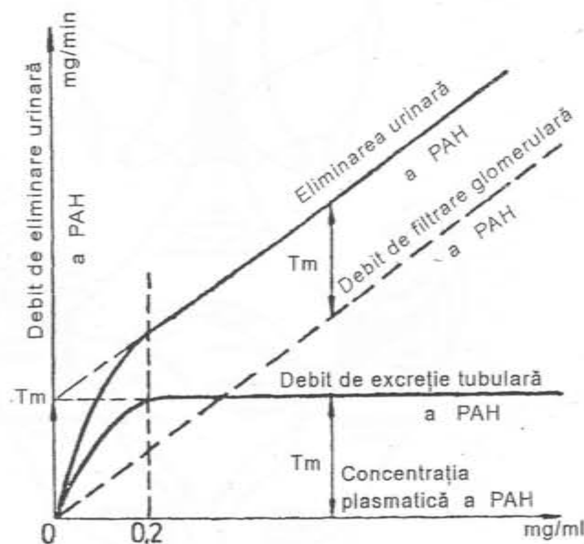


Fig. 11.40. Dinamica eliminării acidului paraaminohipuric (PAH) la nivelul rinichiului.

Dependența eliminărilor de PSP prin diureză obligă la asigurarea acesteia în timpul efectuării probelor de ingestie de apă. Se injectează PSP 6 mg în soluție 1% i.v., apoi se dă subiectului să ingere un pahar cu apă și se recoltează urina la 15 și 60 de minute. În primele 15 minute trebuie să se elimine cel puțin 30% din PSP injectat și 50–70% după 60 de minute. Când eliminarea PSP este sub 50% suntem în prezența unei tulburări a funcției de excreție renală. În insuficiența renală, eliminarea PSP scade între 50–25%, iar în uremie chiar sub 25%.

Explorarea mecanismelor de concentrare și diluție. Explorarea mecanismelor de economisire a apei sau electroliților în ansamblul lor constă în măsurarea variațiilor osmolarității urinei în condiții de încărcare sau de restricție apoasă.

Probele care explorează capacitatea de diluție și concentrare a rinichiului sunt foarte numeroase astăzi.

Proba de diluție și concentrare imaginată de Volhard este dintre cele mai folosite. Ea constă în urmărirea din jumătate în jumătate de oră a volumului și densităților urinare după ingestia a 1 500 ml apă (proba diluției) și apoi a acelorași constante în cursul următoarelor 18 ore de completă restricție lichidiană (proba concentrării).

În stare normală, în timp de 4 ore se elimină cel puțin 1 500 ml de urină sau, de cele mai dese ori, peste 1 500 ml, prin antrenarea apei din depozitele organismului. În primele 2 ore se elimină mai mult de jumătate din cantitatea administrată.

Densitatea celor opt probe scade treptat de la 1 020–1 022, cât este în mod normal, la 1 001–1 003, în cel puțin una din probe. În condiții patologice, proba diluției poate arăta că rinichiul bolnav nu elimină mai mult de jumătate din lichidul ingerat în primele 4 ore (opsiurie), iar densitatea urinei nu scade sub 1 010 (izostenurie).

În partea a doua, după ce subiectul primește un regim uscat și hiperproteic (proba de concentrare), subiectul elimină în mod normal doar 300–700 ml de urină, în timp ce densitatea depășește în cel puțin una din probe valoarea de 1 028. Proba de concentrare poate arăta că un rinichi cu disfuncție elimină în cursul acesteia o cantitate de urină de două ori mai mare decât lichidul ingerat, iar densitatea urinei nu depășește 1 020.

Alte probe de explorare renală. Examenul radiologic al rinichiului și aparatului urinar constituie unul din mijloacele importante de diagnostic în bolile de rinichi. Metodele de explorare radiologică se adresează rinichiului și căilor urinare prin radiografia renală simplă și urografia descendentă, în care se utilizează o substanță de contrast injectată intravenos.

De asemenea, se pot obține date asupra vaselor renale prin intermediul: aortografiei, arteriografiei renale selective și flebografiei.

Puncția-biopsie renală prelevează un fragment de rinichi care poate fi ulterior studiat la microscop.

Explorarea funcțională a rinichiului cu ajutorul radioizotopilor: nefrograma izotopică, scintigrafia renală și testul fixării renale a mercurului radioactiv.

Nefrograma radioizotopică constă în înregistrarea continuă timp de 15–20 de minute a radioactivității regiunilor lombare după administrarea rapidă intravenoasă a unei cantități de 10–30 μCi hipuram ^{131}I diluat în 0,5–1 cm^3 de ser fiziologic.

11.9. FIZIOLOGIA CĂILOR URINARE

După ce a parcurs tubii și canalele colectoare, urina trece prin vârful piramidei Malpighi în calicele bazinetului. De aici, prin bazinet și uretere se scurge în vezică. Vezica urinară este un rezervor extensibil care permite să se acumuleze cantități relativ importante de urină. Periodic, acest rezervor vezical se golește. Deși se formează în mod continuu la nivelul rinichilor, urina este eliminată la exterior, din vezică prin uretră, în mod discontinuu, prin actul micțiunii.

Formate din unirea calicelor, fiecare din cele două bazinete reprezintă o dilatație în formă de pâlnie a părții superioare a ureterelor.

Bazinetul și ureterele au o structură identică căreia i se disting trei tunici, din care cea mai importantă este stratul mijlociu, constituit din două pături de musculatură netedă: longitudinală internă și circulară externă.

Ureterele se prezintă ca niște tuburi musculoase, cu posibilități de a se contracta și relaxa. Această motricitate este autonomă datorită existenței plexurilor intramurale care se află sub influența inervației simpatice și parasimpatice. Simpaticul are, în general, o acțiune relaxantă asupra musculaturii netede ureterale, pe când parasimpaticul este stimulator al mișcărilor ureterului.

Factorul principal de stimulare a mișcărilor este reprezentat de distensia moderată a peretelui. Aceasta apare ca urmare a creșterii presiunii intraureterale. Mișcările ureterelor au toate caracteristicile undelor peristaltice. Ele încep la nivelul bazinetului și se propagă de-a lungul ureterelor, pentru a se termina la abușarea lor în vezică. Spațiate în general la intervale de 1–8 minute, aceste unde peristaltice pot fi mai frecvente, ajungând până la 5–6 pe minut, când fluxul urinar este crescut. Acest peristaltism are rol propulsor pentru urină. La om, datorită ortostatismului, gravitația apare ca un alt factor care ajută progresarea urinei spre vezică.

Frecvența undelor peristaltice se poate observa prin intermediul cistoscopiei, și anume prin apariția picăturilor de urină la cele două orificii ureterale sau prin intermediul examenului radiologie: radioscopie, radiografie sedată, radiocinematografie după administrarea de substanțe opace la raze X.

11.10. FIZIOLOGIA VEZICII URINARE. MICȚIUNEA

Vezica urinară este un rezervor sferoid, musculo-cavitar, cu suprafața interioară acoperită de o mucoasă constituită dintr-un epiteliu pluristratificat. Pătura mijlocie este formată din fibre musculare netede repartizate în trei pături, mai mult sau mai puțin evidente.

Ansamblul mușchiului vezical formează detrusorul. În apropierea uretrei el formează colul vezical, care, din punct de vedere fiziologic, reprezintă cea mai importantă zonă, datorită faptului că la acest nivel se află aparatul sfincterian al cărui joc permite replierea rezervorului vezical și vidarea sa în timpul micțiunii.

Mușchiul neted al colului constituie sfincterul intern, cu rol funcțional deosebit, datorită faptului că fibrele sale se pot contracta independent de cele ale detrusorului. Această formațiune de musculatură netedă este dublată de sfincterul extern sau striat (mușchiul compresor al uretrei), care, făcând parte din mușchii vieții de relație, se contractă voluntar.

Vezica urinară nu este însă un simplu rezervor elastic a cărui umplere determină o presiune cu atât mai mare cu cât distensia este mai pronunțată. În mod obișnuit, pe măsura acumulării de urină, vezica are posibilitatea de a-și adapta pereții la conținut. Este vorba de o adaptare a tonusului fibrelor musculaturii netede, adaptare căreia rezervorul vezicii îi datorește plasticitatea sa. Vezica urinară se poate destinde de aproximativ 5–6 ori fără să se producă modificări ale presiunii intracavitare.

Deci, între gradul de umplere și presiunea intracavitară a vezicii nu există o relație de directă proporționalitate. Între 5–250 ml conținut intravezical, presiunea rămâne constantă în jurul a 10 cm³ apă. Când cantitatea de urină din vezică depășește 250 ml, se produce o distensie din ce în ce mai mare, determinând creșterea presiunii intravezicale. Această creștere presională se produce treptat, așa încât, în momentul în care ajunge la nivelul critic de 15–17 cm³ apă, se determină declanșarea actului micțiunii. Cu cât distensia este mai mare, cu atât impulsurile sosite de la vezică sunt mai intense și devin dureroase.

La valorile presionale intravezicale de 15–17 cm³ apă se declanșează actul neuro-reflex al micțiunii, vezica se contractă și sfincterul intern se relaxează – este cazul micțiunii la copil. Pe măsură ce se dezvoltă căile spinale și centrale (encefalice) ale sistemului nervos, aferențele de la vezică urcă spre centrii coordonatori ai vieții voluntare, sesizând scoarței stadiul de plenitudine a vezicii. De la nivelul cortexului pornesc influxuri eferente de comandă a golirii vezicale sau de reținere a urinei în vezică. Cu alte cuvinte, apare cea de a doua componentă a mecanismului micțiunii, și anume componenta voluntară, transformând micțiunea într-un act mixt neuro-reflex și voluntar.

În cazul când se comandă eliminarea, impulsurile eferente vor activa musculatura pereților abdominali, pentru contractarea acestora, și, concomitent, vor acționa și la nivelul sfincterului extern, pentru relaxarea lui. Dacă ambianța nu permite, influxurile centrale vor realiza pe aceleași căi contracția sfincterului extern și reținerea urinei. Retenția voluntară de urină este posibilă până la presiuni de 70–80 cm³ apă. Peste aceste valori se produce eliminarea urinei din vezică prin prea plin, retenția voluntară fiind imposibilă.

11.10.1. MECANISMUL NEURO-REFLEX AL MICȚIUNII

S-a prezentat mai înainte că micțiunea se produce printr-un mecanism neuro-reflex. Impulsurile inițiate în însuși peretele vezical, datorită distensiei sale, sunt conduse prin fibrele senzitive (parasimpatice) la nivelul centrilor nervoși lombo-sacrați, de unde, pe căile eferente, este transmisă comanda la formațiunea efectoare, detrusorul vezical și aparatul sfincterian. Calea eferentă este reprezentată de fibre simpatico-parasimpatice.

Fibrele simpatice își au originea în corpii neuronilor situați în coarnele laterale ale măduvei lombare. De la acest nivel emană fibrele preganglionare, care ajung la nivelul ganglionilor simpatici paravertebrali L_1–L_4. De aici pleacă fibrele postganglionare, realizând nervul presacrat, de unde vor lua naștere nervii hipogastrici, care se distribuie atât corpului vezical, cât și sfincterului intern determinând relaxarea peretelui vezical. Fibrele parasimpatice își au originea în măduva sacrată S_1–S_3, coborând pe calea nervilor pelvici spre vezică. Sistemul nervos parasimpatic determină contracția vezicii urinare și relaxarea sfincterului intern. Putem considera, deci, inervația simpatică ca un sistem al reținerii urinei și umplerii vezicale, în timp ce inervația parasimpatică este responsabilă de evacuarea rezervorului vezical în timpul micțiunii.

Dar, în afara acestei inervații, căile urinare prezintă și o inervație somatică, mai ales pentru uretra posterioară. Sfincterul extern este inervat de fibrele nervului rușinos intern, care are rolul de a crește tonusul acestuia, așa încât face posibilă rezistența la presiunea intravezicală de până la 70 cm³ apă (fig. 11.41).

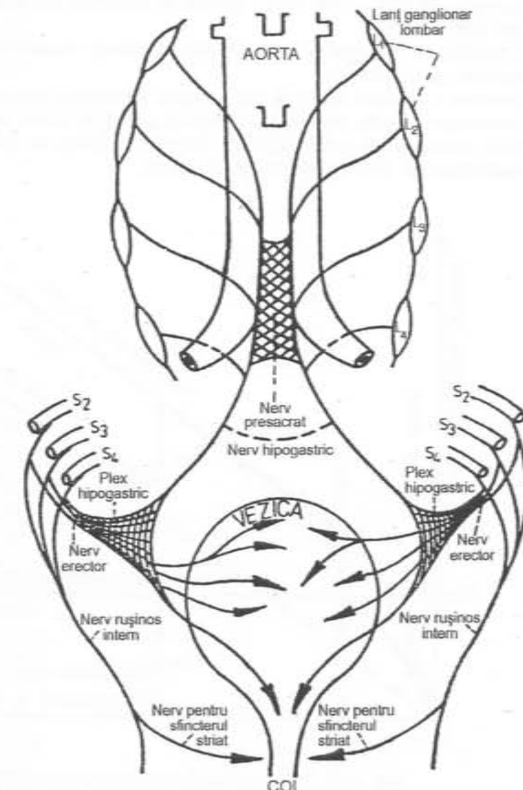


Fig. 11.41. Schema inervației vezicii urinare.

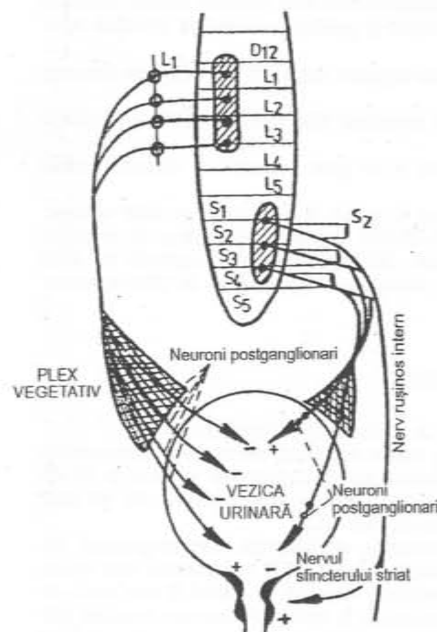


Fig. 11.42. Diferitele formaţiuni nervoase implicate în actul micţiunii.

Deci, aparatul musculos vezico-sfincterian, controlat de inervaţia vegetativă, face din actul micţiunii un act reflex. Componenta neuro-reflexă predomină la copil, care, până la vârsta de un an şi jumătate, nu-şi poate controla micţiunea. După această perioadă se adaugă şi componenta voluntară, care face din actul micţiunii un proces conştient.

S-a observat că secţiunile de măduvă, apărute în mod accidental după traumatisme, nu compromit actul micţiunii dacă sunt localizate deasupra măduvei lombo-sacrate. Aceasta demonstrează că sediul comenzilor nervoase ale acestui aparat vezico-sfincterian este asigurat prin centrii nervoşi în măduva lombo-sacrată. Ansamblul acestor centri alcătuieşte centrul vezico-spinal Budge (fig. 11.42).

Leziuni medulare joase, care distrug acest centru reflex, sunt urmate de tulburări grave ale micţiunii, eliminarea de urină producându-se prin prea plin, picătură cu picătură.

La om, după simpatectomie lombară, s-au observat micţiuni frecvente şi în cantitate mică. Pe parcurs, aceste tulburări se compensează, aşa încât în lunile următoare se ajunge la o golire vezicală la intervale de timp mai mari. În mod normal, numărul micţiunilor este de 3–4 în timpul zilei şi 1–2 în timpul nopţii.

În anumite circumstanţe pot să apară diferite tulburări în funcţia de eliminare a urinei. Astfel, oliguria reprezintă scăderea cantităţii de urină eliminată în 24 de ore, în timp ce poliuria traduce creşterea cantităţii de urină eliminată în 24 de ore. Polakiuria reprezintă creşterea frecvenţei micţiunilor în 24 de ore. Prin disurie înţelegem apariţia unor micţiuni frecvente şi dureroase.

Retenţia de urină reprezintă imposibilitatea eliminării de urină din vezică. Cele mai frecvente cauze sunt: prostatitele cronice hipertrofiate, cancerul de prostată. Anuria este rezultatul lipsei de formare a urinei. La copil pot apărea anumite tulburări în procesul de eliminare a urinei, cunoscute sub numele de enurezis, şi se datoresc tulburării actului neuro-reflex sau de coordonare centrală a actului de micţiune, manifestat prin micţiuni nocturne involuntare.

12. FIZIOLOGIA PIELII

Particularităţi morfo-funcţionale. Pielea este cel mai mare organ al corpului uman, cu o greutate de 4–6 kg şi o suprafaţă de 1,70–1,75 m², fiind compusă din trei straturi reprezentate de epiteliu (epidermul), matrice conjunctivă (dermul) şi ţesut grăsos (hipodermul). Ea include şi alte ţesuturi, exceptând osul şi cartilajul (fig. 12.1).

Epidermul este un epiteliu stratificat şi cornificat, care are ca element structural keratinocitul, dar conţine şi celule dendritice (cu prelungiri), ca melanocitul, celula Langerhans, celula Merkel ş.a. Din profunzime spre suprafaţă, epidermul este format din următoarele straturi: bazal, malpighian (spinos), granulos, lucios şi cornos. El este separat de derm prin membrana bazală dermo-epidermică.

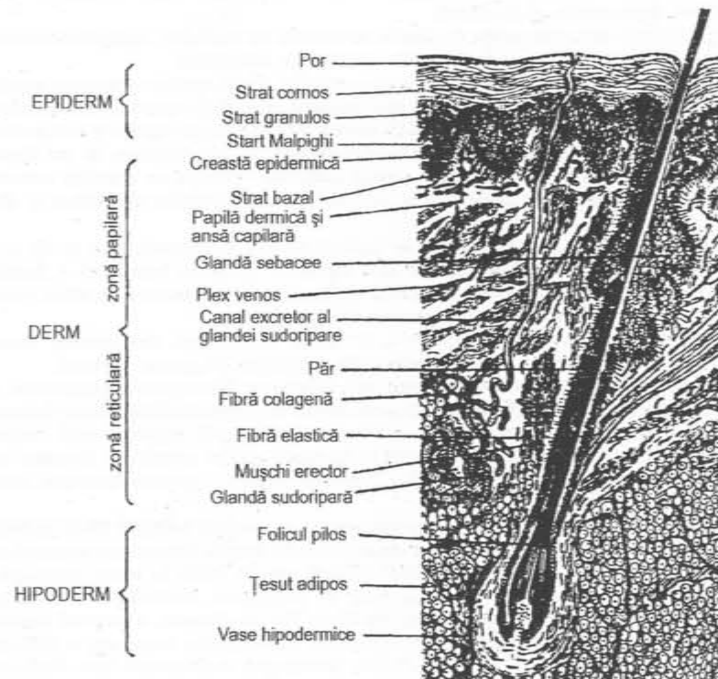


Fig. 12.1. Reprezentare schematică a structurii histologice a pielii (după Martinaud şi Seroussi, 1977).

La rândul său, dermul este un țesut conjunctiv, fiind format din celule, fibre și substanță fundamentală, incluzând, de asemenea, vase, nervi, unități pilo-sebacee apocrine, glande ecrine, mușchi.

Hipodermul este format din lobuli grăsoși, separați prin travee de țesut conjunctiv, care conțin vase și nervi.

Ca organ complex, pielea prezintă funcții multiple, mai mult sau mai puțin specifice, începând cu funcțiile de protecție și depuratoare și sfârșind cu funcțiile: metabolică, secretoare, receptoare și termoreglatoare. În cele ce urmează vor fi trecute în revistă principalele funcții ale pielii, insistându-se asupra rolurilor sale fiziologice de barieră protectoare și de organ secretor și excretor.

12.1. FUNCȚIA DE PROTECȚIE

Protecția mecanică, chimică, termică, fizică, antimicrobiană etc. și impermeabilitatea pielii la apă se datoresc în primul rând epiteliului cornos al epidermului bogat în keratină.

12.1.1. PROCESUL DE KERATINIZARE

Keratinizarea epidermului este o formă de diferențiere a keratinocitelor epidermice și anexiale. Acest proces cuprinde fenomene degenerative și de sinteză.

Fenomenele degenerative sunt reprezentate de alterări structurale ale nucleilor, organitelor celulare, membranelor plasmatice și desmozomilor, evidențiate prin microscopie electronică.

Citoplasma keratinocitelor bazale și din porțiunea joasă a stratului spinos conține numeroase organite celulare. Pe măsură ce celulele evoluează din profunzime spre suprafață, nucleii și organitele celulare dispar gradual, datorită intervenției unor enzime lizozomale. ADN nuclear este înlocuit de histone și alte proteine sintetizate de către celule în stratul granulos, iar membranele plasmatice sunt îngroșate de un depozit material dens, depus pe lamina internă, formându-se o „bandă marginală" paralelă cu suprafața cutanată. Insolubilitatea și stabilitatea membranelor celulare sunt datorate prezenței punților disulfidice și altor legături rezistente.

Keratinocitele sunt atașate între ele prin plăcuțe de legătură, numite desmozomi, care se rup și se reformează continuu, pe măsură ce celulele evoluează spre suprafață. În partea superioară a stratului granulos și în stratul cornos, desmozomii și „banda marginală" formează un strat continuu. În stratul cornos se produce clivajul desmozomilor, ceea ce duce la separarea celulelor cornoase.

Procesele sintetice se asociază celor degenerative în cursul keratinizării, determinând sinteza tonofilamentelor, a keratinozomilor, a unor proteine distincte (keratohialina, filaggrina, keratina).

În celulele bazale sunt sintetizate activ tonofilamente care, pe măsura diferențierii keratinocitelor, se grupează în benzi. În stratul cornos, agregatele de tonofilamente bogate în grupări sulfhidril libere formează proteina fibroasă numită alfa-keratină, care este înglobată într-o matrice amorfă, bogată în sulf. Proteina matricei derivă din granulele de keratohialină, formate inițial în stratul spinos superior și devenind mai evidente în stratul granulos. Prezența legăturilor disulfidice în proteina amorfă a matricei determină inerția chimică și rezistența stratului cornos.

Filaggrina, sintetizată sub forma unui precursor (profilaggrina), se asociază keratinei (două molecule de filaggrină la trei molecule de keratină), pentru a forma macrofibrile din familia filamentelor intermediare.

Keratinozomii (granule lamelare, cementozomi, corpi Odland) apar în celule în partea superioară a stratului spinos, în apropierea aparatului Golgi, și migrează în citoplasmă, fuzionând cu membrana plasmatică și descărcând componenții lor în spațiul intercelular. Ei au 300 nm diametru, o structură lamelară ordonată și un conținut în fosfolipide, glicoproteine, fosfataze acide. Fosfolipidele contribuie la realizarea funcției de barieră a stratului cornos, iar fosfatazele acide favorizează descuamația prin dizolvarea structurilor intercelulare adezive. Astfel, keratinocitele pierd nucleii și organitele citoplasmatice și devin pline cu filamente bogate în grupări sulfhidril, care sunt înglobate într-o matrice amorfă, bogată în legături

disulfid, derivată din granulele de keratohialină. Complexul este înconjurat de o membrană îngroșată, insolubilă, datorită legăturilor disulfidice și altor punți chimice rezistente. Lipidele bipolare, descărcate în spațiul intercelular de către keratinozomi, contribuie la impermeabilizarea stratului cornos. Keratina rezultată aparține familiei de keratine cu structură polipeptidică și greutate moleculară variabilă între 40–68 000 daltoni.

Ele sunt insolubile în soluții apoase acide, alcali și solvenți organici, dar pot fi solubilizate în prezența unor substanțe denaturante concentrate.

Structura keratinelor este spiralată (helicoidală), centrul moleculei fiind alfa-helicoidal, iar periferia formată din fragmente variabile, nespiralate.

Sinteza keratinei este controlată genetic, existând câte 4–10 gene implicate în sinteza fiecărei subfamilii de keratine.

Fiecare din polipeptidele keratinei este codificată separat în genom și fiecare are un ARN mesager propriu. Polipeptidele mari, cu greutatea moleculară de 65–68 000 daltoni, sunt produse în straturile superioare ale epidermului, ca precursori direcți ai keratinei. Keratogeneza este accentuată de către estrogeni, corticosteroizi, extracte timice, presiune mecanică, radiații solare și inhibată de către hormonii tiroidieni și vitamina A.

12.1.2. MELANOGENEZA

Este un proces fiziologic la nivelul pielii de producere a pigmentului melanic (melanină).

Celulele implicate în această sinteză sunt *melanocitele*, celule dendritice situate între keratinocitele bazale, în matricea foliculului pilos din derm. Fiecare melanocit cedează pigmentul melanic la 36 de keratinocite din jur, constituind unitatea epidermică de melanină. Transferul pigmentului are loc prin fagocitarea capătului prelungirilor dendritice de către keratinocite (fig. 12.2).

Melanocitele conțin organite specializate în sinteza melaninei, *melanozomii*, care progresează din zona perinucleară spre dendrite, trecând prin patru stadii succesive. În stadiul I, melanozomii sunt sferici și conțin lamele concentrice orientate longitudinal, cu o periodicitate distinctă. În stadiul II sunt ovali, cu numeroase filamente longitudinale paralele, fără depunere de melanină. În stadiul III, structura lamelară este parțial mascată de depunerea de melanină, iar în stadiul IV, melanozomii sunt electronoopaci, melanină fiind depusă pe întreaga structură.

Melanozomii conțin proteine ale matricei structurale, tirozinază, o enzimă care catalizează biosinteza melaninei, și alte proteine de structură și funcție nedeterminate.

Diferențele de culoare între pielea albă și cea neagră se datoresc melanocitelor și melanozomilor. Deși nu există diferențe de densitate a melanocitelor între cele două tipuri de piele, pe o anumită zonă topografică melanocitele din pielea neagră sunt mai mari, mai dendritice, o proporție mai mare din ele conținând

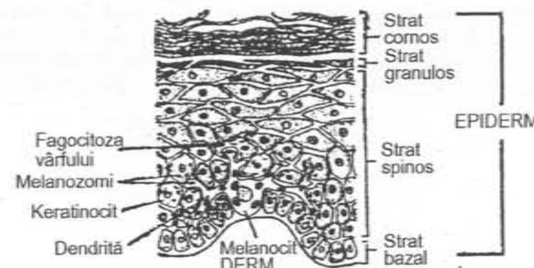


Fig. 12.2. Unitatea epidermică de melanină (după Bolognia și Pawelek, 1988).

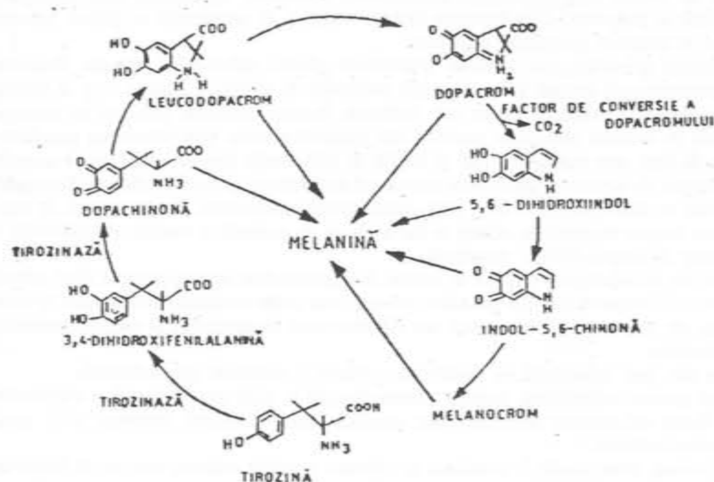


Fig. 12.3. Sinteza melaninei (după Bolognia şi Pawelek, 1988).

melanină. Melanozomii din pielea neagră sunt mai numeroşi, mai mari, dispersaţi, cu un conţinut mai bogat în melanină; ei sunt degradaţi mai lent prin enzimele lizozomale, odată transferaţi keratinocitelor. Melanozomii din pielea albă sunt mai mici şi agregaţi în grupuri de 2–3; aceste agregate, fiind legate de membrana unui fago-lizozom, realizează degradarea mai rapidă.

Sinteza melaninei (calea clasică Mason-Raper) include următoarele etape: tirozinaza converteşte tirozina la 3,4-dihidroxifenilalanină (DOPA) şi oxidează DOPA la dopachinonă. Reacţiile ulterioare sunt menţionate în fig. 12.3.

Tirozinaza are un rol important în sinteza melaninei, nivelul ei de activitate corelându-se cu gradul de producere a pigmentului. S-au descris mai multe tipuri de tirozinază, care diferă prin localizarea celulară şi tipurile de glicozilare. Aceste ultime modificări translaţionale se produc în cisternele aparatului Golgi, înainte de încorporarea enzimei de către melanozomi.

La om există două tipuri majore de melanină: *eumelanina* şi *phaeomelanina*. Eumelanina este un heteropolimer brun-negru, conţinut de către melanozomii ovali, care se formează pe calea menţionată mai sus. Phaeomelanina este un compus galben-roşu, conţinut de către melanozomii sferici, având o cale de sinteză diferită: dopachinona reacţionează cu grupul tiol al cisteinei, formându-se 5-S-cisteinil-dopa, care se oxidează, dând *phaeomelanina*.

Printre factorii care influenţează melanogeneza figurează hormonii stimulanţi ai melanocitelor (melanotropine, alfa-MSH, gamma-MSH), care sunt peptide mici, cu 13–18 aminoacizi, produse la vertebrate de lobul intermediar al hipofizei, iar la om de către adenohipofiză. Ele sunt produse de clivaj ale unui peptid precursor comun: proopiomelanocortin, din care derivă pe lângă melanotropine şi corticotropina, beta-lipotropina şi beta-endorfina.

Acţiunea MSH de producere a creşterii pigmentaţiei pielii a fost demonstrată pe modele animale şi umane. MSH se leagă de receptori specifici de pe suprafaţa melanocitelor, acţionând predominant în faza G_2 a ciclului celular. Formarea complexului hormon-receptor este urmată de stimularea adenilat ciclazei şi de creşterea nivelului intracelular al adenozin monofosfatului ciclic (cAMP), care duce la o activitate crescută a tirozinazei şi depunerea de melanină.

Radiaţiile ultraviolete sunt un alt factor de stimulare a melanogenezei. Răspunsul sistemului pigmentar al pielii la acţiunea acestora este de două tipuri:

– pigmentarea imediată, care se produce în minute de la expunerea la soare şi se şterge după 6–8 ore, fiind produsă de ultravioletele cu lungime mare de undă (UVA) şi de lumina vizibilă. Aceasta este rezultatul unei oxidări a melaninei preexistente sau a precursorilor ei, mai mult decât al sintezei de pigment nou. După unele date, s-ar produce şi o migrare periferică a melanozomilor în melanocite;

– pigmentarea întârziată, datorită atât UVA, cât şi UVB (cu lungimea medie de undă), aparentă la 48–72 de ore şi persistentă, este rezultatul unei noi producţii de melanină.

După expunerea la ultraviolete, mărimea melanocitelor şi nivelul activităţii tirozinazei cresc. După expuneri repetate cresc numărul melanocitelor care sintetizează activ melanina şi numărul de melanozomi în stadiul IV, transferaţi keratinocitelor. Efectele ultravioletelor asupra producerii de melanină sunt legate de proprietăţile fotoprotectoare ale melaninei. Pigmentul melanic protejează tegumentele contra radiaţiilor ultraviolete.

Alţi factori care stimulează melanogeneza sunt: estrogenii şi progesteronul, ACTH, prostaglandinele E_2 şi D_2, Cu, As ş.a.

Factorii care inhibă melanogeneza sunt: tiamina, acidul ascorbic, hidrochinona, Hg, Ag ş.a.

12.1.3. PRODUCEREA FANERELOR (PĂRUL ŞI UNGHIILE)

12.1.3.1. Părul

Părul nu are funcţie de protecţie la om, fiind doar ornament al corpului, cu rol psihologic important.

Ritmul de creştere a părului variază cu specia şi cu regiunea corpului. Măsurătorile cele mai sigure, prin marcarea cisteinei şi autoradiografie, au evidenţiat o rată zilnică medie de creştere de 0,37 mm pentru părul scalpului uman. Raderea la intervale regulate selecţionate sau fixarea de tuburi capilare gradate în jurul unor peri în creştere au dus la estimări asemănătoare.

La femeie, părul scalpului creşte mai repede şi părul de pe corp mai încet decât la bărbat. Rata de creştere a părului de pe corp la om este mărită de hormonii androgeni şi, probabil, este diminuată de hormonii estrogeni. Diferiţi alţi factori endocrini influenţează rata creşterii părului la animale şi om.

Ciclul evolutiv al părului cuprinde trei faze: de creştere (anagen), de involuţie (catagen) şi de moarte (telogen).

Stadiul anagen se caracterizează prin formarea unei noi matrice regeneratoare a părului, a unui nou bulb şi, apoi, a unei noi tije care avansează în sus până la suprafaţa pielii, dislocând vechiul fir de păr mort. În catagen, celulele matricei încetează proliferarea, producându-se involuţia până la dispariţia acesteia. În telogen, părul mort „în măciucă" ascensionează până la nivelul zonei de inserţie a muşchiului erector apoi se elimină (fig. 12.4).

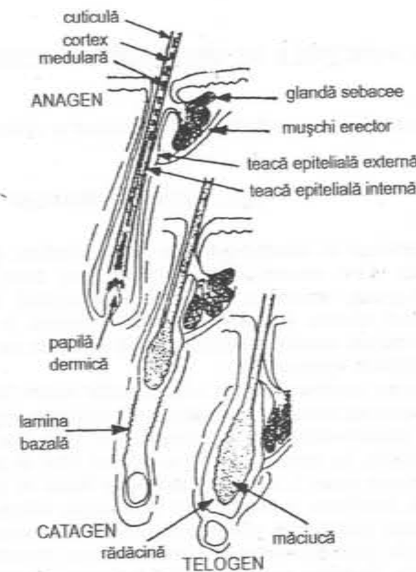


Fig. 12.4. Ciclul evolutiv al foliculului pilos uman (după Fitzpatrick şi colab., 1987).

Steroizii androgeni, enzimele care îi convertesc şi proteinele care îi leagă au rol în creşterea părului sexual şi în producerea calviţiei (alopecia de tip masculin). Corticosteroizii, ACTH, hormonul somatotrop produc creşterea pilozităţii. Estrogenii stimulează indirect pilogeneza axilară şi pubiană. Hormonii tiroidieni sunt indispensabili pentru creşterea normală a părului.

Razele ultraviolete şi infraroşii fac parte şi ele dintre factorii care stimulează pilogeneza.

12.1.3.2. Unghiile

Unghiile îndeplinesc următoarele funcţii:

- datorită durităţii şi flexibilităţii lor, au rol de protecţie a extremităţii degetelor de la mâini şi de la picioare;
- reprezintă un element anatomic indispensabil pentru fineţea sensibilităţii tactile pulpare, din cauza planului fix de contrapresiune pe care îl realizează;
- rol de prehensiune prin marginea liberă;
- rol de unealtă personală, folosită pentru a scărpina, a curăţa o suprafaţă, a cânta la un instrument şi, într-o oarecare măsură, de armă de apărare sau atac, când serveşte la zgâriat, la strangulare etc;
- rol estetic, important în special pentru persoanele de sex feminin.

Rata de creştere a unghiei este în medie de 0,5–1,2 mm/săptămână pentru unghiile de la mâini. Unghiile de la picioare cresc de două ori mai încet.

Rata de creştere este mai mare vara, în climat cald, în a doua decadă a vieţii, în timpul sarcinii, după traumatisme, după avulsie. Înfometarea, unele boli infecţioase virale duc la reducerea creşterii unghiei sau la subţierea şi canelarea lamei.

12.2. FUNCŢIILE DE SECREŢIE ŞI EXCREŢIE ALE PIELII

Funcţia de secreţie este asigurată de glandele sebacee şi sudoripare.

12.2.1. SECREŢIA SEBACEE

Sebumul este produsul de secreţie a acestor glande acinoase, ataşate foliculului pilos şi dispuse de predilecţie pe anumite zone cutanate (frontal, la marginea zonei piloase a scalpului, sprâncenar şi intersprâncenar, nazo-genian, mentonier, presternal, interscapular). Mecanismul de secreţie este de tip holocrin, întreaga celulă sebacee şi conţinutul ei fiind eliminate în ductul secretor. Sebumul reprezintă produsul final al diferenţierii terminale a unei populaţii de celule germinative. Sebogeneza este un proces continuu, analog cornificării epidermului.

Sebumul conţine un amestec de lipide, componentele majore fiind reprezentate de trigliceride, esteri ai ceridelor, squalen, esteri de colesterol, colesterol. Prin scindarea trigliceridelor, de către lipazele secretate de flora bacteriană a infundibulului folicular, rezultă acizi graşi liberi.

Funcţiile sebumului. La animal, sebumul protejează părul de umiditate şi îl izolează de căldură. De asemenea, secreţia sebacee poate fi odoriferă, servind ca factor de atracţie sexuală.

La om, funcţiile îndeplinite la animal fiind nerelevante, sebumul îndeplineşte alte roluri: de barieră de protecţie, în absorbţia percutanată, activitate antifungică, precursor al vitaminei D ş.a.

Controlul secreţiei glandelor sebacee. Glandele sebacee, dezvoltate din luna a 4-a a vieţii intrauterine, involuează după naştere, rămânând mici şi inactive în decursul copilăriei. Maturarea sebacee începe la 7–8 ani şi continuă în adolescenţă, secreţia de sebum fiind maximă în anii târzii ai adolescenţei. Ulterior, nivelul secreţiei sebacee scade, rămânând relativ constant până la vârste înaintate. O descreştere marcată este remarcată după 50 de ani la femeie şi nu înainte de 70 de ani la bărbat.

Reglarea secreţiei de sebum este sub control predominant hormonal. Androgenii sunt principalii hormoni cu efect stimulant la pubertate. Administrarea acestor compuşi la persoanele cu glande sebacee inadecvat stimulate duce la creşterea producţiei de sebum.

Alături de androgenii gonadali, cei adrenali stimulează glanda sebacee la femeie. Supresia adrenocorticală cu un glucocorticoid exogen poate descreşte producţia de sebum la femeie, ca şi la bărbat.

Acţiunea hipofizei asupra secreţiei de sebum este indirectă, datorită eliberării continue de hormoni tropi hipofizari. Nu există un hormon sebotropic specific, dar gonadotropinele, prin stimularea gonadelor, acţionează în acest sens. În plus, este posibil ca TSH şi ACTH să aibă efecte similare. Studiile pe animale au dovedit că MSH, hormonul de creştere şi prolactina stimulează dezvoltarea glandelor sebacee. Estrogenii se opun efectului stimulant al androgenilor la doze mari, gonadotropin-inhibitoare. Progesteronul, în doze fiziologice, nu are acţiune asupra secreţiei de sebum la bărbat şi nu se remarcă o variaţie semnificativă a nivelului acesteia la femeie în timpul ciclului menstrual.

Hormonii tiroidieni pot să influenţeze secreţia de sebum, în hipotiroidism nivelul acesteia fiind scăzut.

Factorii nervoşi care influenţează secreţia glandelor sebacee sunt puţin cunoscuţi. Se remarcă lipsa de răspuns atât la denervare, cât şi la excitarea neuronală sau administrarea de mediatori ai neurotransmiterii, ca acetilcolina şi norepinefrina.

Secreţia de sebum este însă influenţată de lipoliza microbiană şi tensiunea intrafoliculară.

În ceea ce priveşte lipoliza microbiană, secreţia sebacee bogată în acizi graşi saturaţi şi trigliceride determină dezvoltarea florei microbiene saprofite, care produce, prin scindarea lipidelor, acizi graşi nesaturaţi, cu acţiune antimicrobiană.

Tensiunea intrafoliculară, determinată de cantitatea şi calitatea secreţiei sebacee, este un alt factor de control al acesteia. Când stratul de sebum de la suprafaţa pielii depăşeşte grosimea necesară, se produce o îngreunare a eliminării secreţiei, presiunea intrafoliculară creşte şi secreţia scade. Când stratul de sebum de la suprafaţă s-a subţiat, presiunea intrafoliculară scade şi secreţia creşte.

12.2.2. SECREŢIA SUDORALĂ

Secreţia sudorală este produsul glandelor sudoripare, care sunt de două tipuri: ecrine şi apocrine.

Glandele sudoripare ecrine sunt formate dintr-un glomerul secretor, situat profund dermo-hipodermic, un conduct sudorifer dermic şi un conduct sudorifer epidermic, deschizându-se la suprafaţa pielii printr-un orificiu numit por. În condiţii de repaus secretor, porul sudoripar este acoperit de un opercul de keratină. Glandele sudoripare ecrine sunt răspândite neuniform pe întreaga suprafaţă a tegumentelor, în număr total de 2–5 milioane. Au densitatea cea mai mare pe palme şi tălpi, fiind mai numeroase la bărbat.

Glandele sudoripare apocrine au o morfologie asemănătoare celor ecrine, glomerulul fiind însă mai voluminos. Ele se deschid fie la nivelul foliculului pilo-sebaceu, fie direct la suprafaţa pielii. Numărul lor este mult mai redus şi sunt dispuse în regiunile axilare, perineo-genitale şi la nivelul areolei mamare.

Din punct de vedere funcţional, glandele sudoripare ecrine sunt merocrine, celula secretoare rămânând intactă. Glandele sudoripare apocrine au o secreţie holomerocrină, o parte din citoplasma celulelor fiind eliminată odată cu produsul de secreţie.

De menţionat că nu toate glandele sudoripare ecrine funcţionează în acelaşi timp, existând un raport de 16/14 între cele în fază secretoare şi cele în fază de repaus. Perioada de activitate este întreruptă de câteva minute de repaus. Creşterea temperaturii ambiante şi efortul fizic alungesc perioada de activitate a glandelor. În aceste condiţii, creşte cantitatea de sudoare eliminată, în timp ce concentraţia acesteia scade.

a) **Producerea secreţiei sudorale ecrine.** Procesul secretor începe în celulele palide ale glomerulului sudoripar ecrin, inervate predominant de fibre nervoase simpatice colinergice, nemielinizate. Rare terminaţii nervoase adrenergice sunt remarcate în vecinătatea glandelor sudoripare ecrine. Sub acţiunea unor mediatori chimici variaţi, ca acetilcolina, calciul, prostaglandina E_1, epinefrina, are loc o creştere a transportului membranar de Na, Cl, K şi alţi electroliţi, care difuzează în citoplasma celulei palide. O pompă de sodiu localizată pe membrana plasmatică, canaliculară, a aceleiaşi celule intervine apoi în transportul activ al Na în canaliculi, urmând transportul Cl şi al apei. Rezultă astfel sudoarea „precursoare", izotonică cu plasma.

Sub acțiunea aldosteronului, la nivelul epiteliului conductului sudoripar se produce reabsorbția Na, în schimb parțial cu K. Datorită relativei impermeabilității pentru apă, ce este astfel mai puțin reabsorbită, se formează o soluție hipotonă, care este sudoarea finală. Spre deosebire de celulele palide, celulele întunecate ale glomerulului secretor ecrin secretă mucină. Contracția glomerulului prin celulele mio-epiteliale joacă un rol redus în eliminarea secreției sudorale la suprafața pielii. Creșterea sudorației este datorită în special măririi ratei și nivelului sudorii secretate de către celulele palide, ca răspuns la stimuli sudoriferi.

Caracterele și compoziția sudorii ecrine. Sudoarea ecrină este o soluție incoloră, hipotonă, mirositoare, cu densitatea specifică între 1 001 și 1 015 și pH-ul între 4,5 și 5,5. Ea conține 99% apă și 1% substanțe dizolvate. Compușii minerali sunt reprezentați de: Na, Cl, K, Ca, P, Mg, I, bicarbonat, sulfat, Fe, Zn ș.a.

Dintre compușii organici azotați, sudoarea ecrină conține proteine și substanțe rezultate din degradarea acestora: uree, acid uric, creatinină, amoniac, aminoacizi, iar din cei neazotați – acid lactic, urme de glucoză, vitamine (C, B_2, B_6) ș.a. În compoziția ei pot fi evidențiate, de asemenea, imunoglobuline, histamină, bradikinină, prostaglandine, enzime proteolitice (proteaze) ș.a.

Concentrația diferitelor substanțe din sudoarea ecrină variază în funcție de rata sudorației. O rată crescută produce o eliminare de concentrații mai mari de Na și Cl și concentrații mai mici de K, lactat și uree.

Tabelul (12.I) prezintă concentrația principalilor compuși ai sudorii ecrine.

TABELUL 12.I

Principalii constituenți chimici ai sudorii ecrine

		g/dl	g/dl
Apa 99%			
	Substanțe organice	Uree	0,03
		Acid lactic	0,70
		Glucoză	0,04
Reziduu uscat, 1%	Săruri minerale	Cloruri	0,20
		Cloruri de Na^+	0,15
		Cloruri de K^+	0,017
		Sulfați	0,004

Controlul secreției sudorale ecrine. Factorii care intervin în controlul secreției sudorale ecrine sunt intrinseci și extrinseci.

Dintre factorii intrinseci, cei nervoși au rol important, intervenția lor fiind confirmată de studii efectuate cu ajutorul mediatorilor colinergici și adrenergici și al unor substanțe inhibitoare. Glandele sudoripare ecrine de pe palme, tălpi, frunte și din axile răspund predominant la stimuli emoționali.

Alți factori intrinseci implicați în reglarea sudației sunt factorii hormonali. Aldosteronul și hormonul antidiuretic determină reabsorbția Na la nivelul epiteliului canalului sudorifer. Catecolaminele intervin în maximalizarea răspunsului din timpul exercițiului fizic. Hormonii tiroidieni favorizează reabsorbția electroliților.

Factorii extrinseci implicați în controlul secreției sudorale ecrine sunt stresul caloric, exercițiul fizic ș.a.

Rolul stresului caloric în stimularea secreției sudorale ecrine este bine cunoscut. Prin evaporarea apei excretate la suprafața pielii se împiedică încălzirea excesivă a corpului, 1 litru de sudoare îndepărtând 585 de kilocalorii. Creșterea temperaturii externe determină creșterea activității secretorii a numărului glandelor sudoripare ecrine. Astfel, o persoană supusă la temperaturi înalte poate elimina 2–3 litri de sudoare/oră. Exercițiul fizic determină o creștere și mai mare a sudorației maximale în mediul cald.

În condițiile unui stres caloric prelungit, cum este cel produs de climatul tropical, glandele sudoripare ecrine devin „aclimatizate", câștigând abilitatea de a răspunde mai intens la creșteri relativ mici ale temperaturii corpului. Pe de altă parte, secreția de aldosteron este mai mare, crescând reabsorbția Na la nivelul canalului sudorifer și împiedicând pierderea excesivă a acestuia din organism.

Unele metale grele și medicamente sunt excretate prin sudoarea ecrină.

b) **Producerea secreției sudorale apocrine.** Se realizează continuu, dar excreția este episodică, prin contracția celulelor mio-epiteliale ale glomerulului sudoripar apocrin. Secreția apocrină este redusă cantitativ, mai vâscoasă, alb-lăptoasă, mirositoare, fluorescentă, cu un pH alcalin. Compoziția chimică nu poate fi bine precizată datorită amestecului în timpul recoltării cu secreția sebacee și secreția sudorală ecrină.

Mirosul particular este datorat acțiunii florei bacteriene din ductul folicular și de la suprafața pielii, cu producerea de acizi grași, amoniac și alte substanțe odorifere.

Controlul secreției sudorale apocrine. Procesul secretor debutează odată cu pubertatea, sub acțiunea hormonilor sexuali.

Glandele sudoripare apocrine sunt inervate de fibre nervoase nemielinizate adrenergice și colinergice, dar sunt stimulate mai intens de către catecolamine, decât de acetilcolină.

Contracția celulelor mio-epiteliale și eliminarea sudorii apocrine sunt induse de către stresul emoțional. Excitația termică nu influențează secreția sudorală apocrină.

Explorarea funcției glandelor sudoripare. Activitatea glandelor sudoripare prezintă o importanță deosebită pentru îndepărtarea din organism a unor substanțe de deșeu metabolic, considerându-se chiar că astfel s-ar putea suplea activitatea excretorie a unui rinichi.

Pentru a putea evalua funcția glandelor sudoripare, s-au imaginat mai multe metode, din care sunt de reținut proba cu pilocarpină și proba Rosenthal.

Proba cu pilocarpină constă în injectarea subcutanată a 0,2 ml pilocarpină 0,5%. După 5–10 minute apare în mod normal o secreție sudorală accentuată. Ea poate fi pusă în evidență dacă în prealabil s-a badijonat pielea cu iod și amidon. Lipsa sau întârzierea secreției indică tulburări de origine nervoasă.

Proba Rosenthal utilizează un amestec de Sudan III 0,25% în cloroform și albastru de metilen 0,25% în alcool, care dă o culoare albastră. Cu acesta se badijonează diferite regiuni ale pielii, iar după câteva minute apare o culoare cărămizie, dacă sudoarea conține lipide, sau violetă, dacă sudoarea are compoziția hidrică obișnuită. S-a văzut că persoanele în vârstă elimină o sudoare bogată în lipide, iar tinerii au o sudoare predominant hidrică.

12.3. FUNCȚIA SENZORIALĂ A PIELII

Aceasta constă în preluarea informațiilor tactile, termice și dureroase de către zona receptoare cutanată. Ea va fi prezentată la subcapitolul consacrat funcțiilor senzitivo-senzoriale ale sistemului nervos.

12.4. FUNCȚIA DE APĂRARE A PIELII

Pielea îndeplinește un rol important nu numai în protecția organismului față de diverși factori din mediul extern: mecanici, fizici, chimici, biotici, ci și la realizarea funcției complexe de apărare. La aceasta contribuie următoarele elemente:

- integritatea structurală a tegumentelor;
- prezența stratului cornos, realizând protecția față de factori mecanici și fizici (radiațiile ultraviolete) și descuamarea continuă a porțiunii superficiale a acestuia, producând îndepărtarea mecanică a substanțelor chimice, microbilor, fungilor, virusurilor etc;
- realizarea „filmului hidrolipidic superficial" și a „mantalei acide" a pielii.

Filmul hidrolipidic superficial este pelicula lichidiană care acoperă suprafața pielii, formată prin emulsionarea componentelor lipidice și apoase. Substanțele lipidice reprezintă 20–30% din această peliculă, fiind un amestec de acizi grași liberi, steroli, mono-, di- și trigliceride, esteri sterolici, fosfolipide, ceruri ș.a. Din aceste lipide de suprafață, 95% sunt produse prin secreția sebacee și 5% sunt de proveniență epidermică.

Secreția sudorală furnizează cea mai mare parte din apa de suprafață, electroliți, acizi (uric, lactic, formic, citric) ș.a.

Filmul hidrolipidic superficial are următoarele roluri:

- lubrifiază suprafața pielii, făcând-o flexibilă și rezistentă la acțiunea factorilor fizici și chimici;
- controlează evaporarea apei, menținând constantă componenta hidrică a stratului cornos;
- acțiune antimicrobiană și antifungică.

„Mantaua acidă" a pielii este reprezentată de mediul acid de la suprafață, pH-ul fiind între 4 și 7, cu excepția pliurilor unde aciditatea este mai scăzută. Stratul lucios este foarte acid, constituind rezerva acidă a pielii.

Factorii care realizează menținerea constantă a acidității cutanate sunt:

- secreția sudorală și secreția sebacee (prin conținutul în acizi grași);
- disocierea substanțelor hidrosolubile de la suprafața pielii;
- acidul carbonic provenit din metabolismul straturilor profunde, care este eliminat la suprafață.

„Mantaua acidă" îndeplinește următoarele funcții:

- acțiune antimicrobiană;
- acțiune de neutralizare a bazelor și acizilor prin sisteme tampon foarte labile și acid carbonic – bicarbonați, acid lactic – lactați, acizi aminați liberi, cu rol de tampon prin lanțurile laterale care se comportă fie ca acizi, fie ca baze ș.a.

Un alt element care contribuie la realizarea funcției de apărare a pielii este structura dermului (celule, fibre și matrice intercelulară), care o face să fie mecanorezistentă.

Hipodermul, constituit din țesut adipos, are rol izolant termic și mecanic. El reprezintă, de asemenea, o rezervă energetică plasată în situație optimală pentru organism.

12.5. ROLUL PIELII ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZEI ORGANISMULUI

12.5.1. ROLUL PIELII ÎN HOMEOSTAZIA HIDRICĂ

Menținerea constantă a volumului apei din organism este realizată prin două sisteme de autoreglare: unul hipotalamo-hipofizar, care acționează prin hormonul antidiuretic, și altul suprarenal, care intervine prin aldosteron.

Pielea are un rol secundar în homeostazia hidrică, participând alături de rinichi la eliminarea apei din organism. Prin secreția sudorală se elimină aproximativ 1 000 ml apă în 24 de ore, iar prin perspirație insensibilă încă 300 ml.

12.5.2. ROLUL PIELII ÎN REGLAREA HEMODINAMICĂ

Pielea are un rol important în mecanismele de reglare hemodinamică, prin bogăția sa în plexuri vasculare și posibilitatea de a face să stagneze cantități variabile de sânge la acest nivel. Acestea pot atinge până la 30% din masa sanguină circulantă în condițiile vasodilatației periferice generalizate.

În dermatozele generalizate cu vasodilatație, la nivelul circulației cutanate pot apărea perturbări hemodinamice, mergând până la insuficiență cardiacă.

12.5.3. ROLUL PIELII ÎN HOMEOSTAZIA HORMONALĂ

Pielea are un rol important în metabolizarea unor hormoni, ca testosteronul, estrogenii, progesteronul, cortizolul, enzima implicată fiind 5 alfa-reductaza. În unele cazuri rezultă hormoni mai activi.

12.6. FUNCȚIA IMUNOLOGICĂ A PIELII

Pielea a fost considerată mult timp doar o barieră de tip mecanic față de mediul înconjurător, dar actualmente este demonstrat rolul său dinamic în apărare prin punerea în joc a sistemului imunitar. SIS *(Skin Immune System)* intervine mai ales în reacțiile de hipersensibilitate.

Componentele SIS sunt: limfocitele T, celulele dendritice prezentatoare de antigen, mastocitele, macrofagele tisulare, granulocitele neutrofile, keratinocitele.

Limfocitele T circulante, celule al căror număr este încă rău definit, se infiltrează în pielea sănătoasă, devenind rezidente pentru o perioadă nedeterminată. Ele sunt localizate de preferință în jurul și deasupra plexurilor venoase superficiale, fiind rare în epiderm. Fenotipul imunohistochimic al limfocitelor T din pielea normală arată CD_4 și CD_8 în raport de 0,97.

Celulele dendritice prezentatoare de antigen constituie o categorie de celule HLA-DR pozitive, ca și monocitele/macrofagele, de care se deosebesc printr-o capacitate limitată de fagocitare. Din acestea fac parte: celula Langerhans, celula dendritică nedeterminată, celula cu văl, celula interdigitală, celula reticulară dendritică, celula Granstein. În epidermul șoarecelui a fost descris un nou tip de celulă dendritică, celula Thy-1 pozitivă, cu funcție de *Natural Killer*, dar nu a fost găsit un echivalent al acesteia la om.

Celula Langerhans (CL) este probabil cea mai importantă celulă implicată în răspunsul imun cutanat. Ea poate fi pusă în evidență fie cu clorură de aur, prin metode imunohistochimice, fie prin microscopie electronică, cu ajutorul anticorpilor monoclonali și policlonali.

CL este o celulă imunocompetentă a epidermului implicată în inducerea activării autologe și alogenice a celulelor T, generarea activității citotoxice a celulelor T, hipersensibilitatea de contact, rejetul grefelor cutanate ș.a.

Capacitatea CL de a juca rolul de celulă prezentatoare de antigen limfocitelor T este bine stabilită. De asemenea, CL produce interleukină-1 (IL-1) și prostaglandină D_2. Aceasta din urmă servește ca mediator între activitățile reglatorii ale sistemului imun și activitățile sale inflamatorii și antiproliferative. Iradierea cu raze ultraviolete determină o diminuare a numărului CL din epiderm. Recent a fost demonstrată infectarea CL cu HIV *(Human Immunodeficiency Virus)*.

Celula dendritică nedeterminată este o celulă dendritică epidermică lipsită de granule Birbeck, melanozomi și granule Merkel. Este HLA-DR pozitivă și prezintă receptori pentru fragmentul Fc al IgC și pentru C3. Celule asemănătoare au fost identificate recent în dermul papilar normal, perivascular, exprimând CD_{1a} și CD_1. S-au constatat, de asemenea, forme de tranziție între celulele dendritice nedeterminate dermice și CL epidermice. Aceste date sugerează că celulele dendritice nedeterminate sunt precursori ai CL.

Celula cu văl poate fi găsită în limfa aferentă care drenează pielea, fiind varianta intralimfatică a celulelor dendritice ale SIS. Ea derivă din CL și/sau celula dendritică nedeterminată.

Mastocitele sunt celule cu granulații metacromatice intracitoplasmatice, care conțin amine vasoactive. Sunt descrise două tipuri: tipul I, mucos, de talie mai mică, și tipul II, conjunctiv. Ambele tipuri pot fi găsite atât la nivelul mucoaselor, cât și în țesutul conjunctiv dermic. Mastocitele au rol în reacțiile de hipersensibilitate de tip imediat, posedând pe membrana lor receptori pentru fragmentul Fc și IgE. Fixarea antigenelor specifice de către IgE duce la degranularea mastocitelor, cu eliberarea mediatorilor chimici vasoactivi, determinând creșterea permeabilității peretelui vascular.

Dermul papilar și reticular al pielii normale conține monocite/macrofage încă necuantificate. Rolul acestor celule este de fagocitare a resturilor și substanțelor în continuă formare din celulele degradate.

Granulocitele neutrofile ajung la nivelul pielii după un sejur mediu intravascular de 10 ore. Soarta acestor celule care intră în țesuturi nu este în întregime clarificată.

Keratinocitele, constituentul celular de bază al epidermului, participă activ ca celule imunocompetente. Ele sunt capabile să secrete mediatori care modulează reacțiile imunitare și inflamatorii.

Citokinele produse de celulele epidermice sunt de tipul interleukinelor (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8), interferonilor, factorilor de creștere, citotoxinelor și factorilor supresori.

Tabelul 12.II prezintă activitatea principalelor citokine epidermice.

TABELUL 12.II

Activitatea principalelor citokine epidermice
(după Demarchez şi colab.)

	IL-1	*IL-3*	*IL-6*	*IL-8*	*GSM-CSF*	*IFN-gamma*	*TNF-alfa*
Activitate							
– antivirală	da	?	nu	?	?	da	da
– antitumorală	da	?	?	?	?	da	da
Mitogen							
– pentru diverse celule	da	da	da	?	da	da	da
Citostatic							
– pentru diverse celule	da	?	da	?	?	da	da
– pentru celulele tumorale	da	?	?	?	?	da	da
Activează							
– macrofagele	?	?	?	?	da	da	da
– celulele B	?	?	?	?	?	inhibă	?
– celulele T	da	?	da	?	?	da ?	?
– celulele endoteliale	da	?	?	?	?	da	da
Stimulează							
– activitatea granulocitelor	da	?	?	da	da	?	da
– activitatea eozinofilelor	nu	da	?	?	da	?	da
– activitatea celulelor NK	?	nu	?	?	?	da/nu	nu
– activitatea celulelor LAK	?	inhibă	?	?	?	da	?
– diferenţierea celulelor B	da	da	da	?	?	da	da/nu
– proliferarea celulelor B	da	?	?	?	?	da	da/nu
– proliferarea celulelor T	da	?	da	?	da	nu	da
– diferenţierea celulelor T	?	?	da	?	?	?	?
– angiogeneza *in vivo*	?	?	?	?	?	?	da
– hematopoieza *in vivo*	da	da	?	?	da	?	?
Creşte expresia							
– MHC de clasă I	nu	?	?	?	?	da	da
– MHC de clasă II	?	?	?	?	?	da	nu
Induce							
– ICAM-1	da	?	?	?	?	da	da
– febra	da	?	?	?	?	da	da
– proteinele fazei acute	da	?	da	?	?	da	da

12.7. FUNCŢIA DE PENETRABILITATE A PIELII

Pielea este atât un înveliş impermeabil, protector, care limitează pierderea de apă din organism, cât şi o membrană fragilă, semipermeabilă, permiţând intrarea selectivă a unor substanţe chimice.

Pentru măsurarea absorbţiei percutanate s-au imaginat variate tehnici *in vivo* şi *in vitro*.

Metoda cea mai folosită *in vivo* este determinarea prin tehnici chimice sau radioizotopice a ratei de dispariţie a substanţelor care sunt aplicate local (topic). Mai puţin sensibile sunt măsurătorile excreţiei urinare, intestinale sau respiratorii, ca şi metodele care apreciază depunerile unor substanţe în organele interne sau efectele farmacologice, imunobiologice sau biochimice ale acestora aplicate local. Analiza autoradiografică permite localizarea microscopică a compuşilor aplicaţi.

In vitro, absorbţia percutanată poate fi apreciată cantitativ prin metoda măsurării pasajului unei substanţe chimice prin pielea umană sau de şobolan, montată într-o cameră de difuziune.

Căile absorbţiei percutanate sunt reprezentate de stratul cornos, foilicului pilo-sebaceu şi ductul sudoripar.

Studiile recente indică faptul că principala cale de absorbţie percutanată a substanţelor chimice este difuziunea pasivă prin stratul cornos.

Sunt presupuse mai multe etape în absorbţia percutanată: difuziunea prin stratul cornos, desfacerea moleculelor în epidermul viabil, difuziunea prin dermul papilar şi transferul în circulaţia sanguină.

Foliculii pilo-sebacei şi ducturile sudoripare joacă un rol minor în absorbţia percutanată.

Factorii care influenţează absorbţia percutanată sunt reprezentaţi de creşterea temperaturii cutanate şi hidratarea pielii.

Lipidele şi substanţele liposolubile trec mai uşor, în timp ce substanţele organice cu grupări hidrofile se absorb mai încet. Moleculele mici, solubile atât în lipide cât şi în apă, sunt cele mai uşor absorbite.

Variaţiile regionale ale permeabilităţii cutanate pot fi în general explicate prin grosimea diferită a stratului cornos.

Pielea atinsă de dermatoze sau supusă acţiunii unor chimicale (solvenţi, denaturanţi, surfactanţi) este mult mai permeabilă decât pielea intactă. Pansamentele ocluzive, prin creşterea hidratării şi a temperaturii cutanate, duc de asemenea la creşterea absorbţiei unor substanţe.

13. FIZIOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE

Clasic, se admite că glandele endocrine sunt glande fără canale secretoare, ale căror produşi de secreţie se varsă direct în umorile organismului în vederea transportării lor pe cale sanguină şi influenţării în sens stimulator sau inhibitor a organelor-ţintă, plasate de regulă la distanţă de teritoriul secretor. Ca teritorii secretoare de substanţe biologic active denumite hormoni, ele participă – alături de mediatorii chimici ai sistemului nervos simpatico-parasimpatic, cataboliţii şi principalii ioni – la reglarea neuro-umorală a tuturor funcţiilor organismului. Împreună cu sistemul nervos, glandele endocrine coordonează şi adaptează activitatea diverselor ţesuturi şi organe la variaţiile mediului intern sau extern.

Scurt istoric. Ideea existenţei unor glande cu secreţie internă aparţine lui Cl. Bernard (1855), care a constatat, prin dozări comparative de glucoză în sângele recoltat din vena portă şi venele suprahepatice, că ficatul lansează mari cantităţi de glucoză în sânge. De la funcţia glucosecretoare a ficatului s-a trecut la generalizarea fenomenului, emiţându-se ipoteza că, în afara glandelor care-şi revarsă produşii de secreţie la exterior prin canale diferenţiate, există o altă categorie de teritorii secretoare, ale căror secreţii sunt preluate şi vehiculate în întregul organism de către mediul intern. O astfel de substanţă a fost pusă în evidenţă de Vulpian (1856) în sângele efluent suprarenal cu ajutorul perclorurii de fier. În prezenţa acesteia, sângele recoltat din vena suprarenală se colora în verde, datorită nucleului pirocatehinic al adrenalinei secretate de glanda medulosuprarenală. Ulterior, Lancereaux (1877) atrage atenţia asupra rolului endocrin al pancreasului, iar Brown Séquard (1889–1890) atribuie rol de glande cu secreţie internă hipofizei şi gonadelor. El este de altfel printre primii care demonstrează rolul stimulant al extractelor testiculare asupra funcţiei gonadelor masculine, comportamentului sexual şi activităţii psihosomatice în general.

Din punct de vedere al localizării, glandele endocrine se împart în: centrale (hipofiză, hipotalamus, pineală) şi periferice (tiroidă, paratiroide, suprarenale, pancreas, gonade, rinichi, cord, timus, stomac, intestine, placentă).

Denumirea de hormon, dată iniţial substanţelor cu rol de mesageri chimici secretate de glandele endocrine, vine de la cuvântul grecesc *hormao* (a stimula), fiind introdusă în fiziologie de către Bayliss şi Starling (1902), cu ocazia cercetărilor privind reglarea secreţiei pancreatice de către o substanţă secretată de mucoasa duodenală (secretina) şi transportată pe cale sanguină la nivelul acinilor pancreatici.

În felul acesta, noţiunea de glandă endocrină a fost întregită cu cea de hormon şi extinsă la toate substanţele chimice purtătoare de informaţii deversate în sânge în vederea transportării lor la distanţă şi a modulării unor procese celulare preexistente prin intermediul receptorilor hormonali specifici.

În ultimul timp însă, această definiţie nu mai este absolută, datorită descoperirii în afara efectelor la distanţă (endocrine clasice), a acţiunilor apropiate de celulele secretoare (paracrine) sau direct asupra acestora (autocrine).

Factorul de creştere de tip insulinic (IGF-1), care se comportă atât ca substanţă endocrină, cât şi ca paracrină şi autocrină, este o ilustrare a dificultăţii clasificării.

Structură şi funcţii. Noţiunea de hormon a fost extinsă ulterior şi la mediatorii chimici, denumiţi impropriu neurohormoni, precum şi la o serie de substanţe rezultate din metabolismul tisular, cunoscute actualmente sub numele generic de hormoni locali, tisulari sau factori autacoizi (proprii), cum sunt histamina, serotonina, plasmakininele, prostaglandinele, sistemul renină-angiotensină, citokinele şi chiar

bioxidul de carbon (hormon respirator). Contrar produşilor de secreţie ai glandelor endocrine, hormonii locali secretaţi de celulele neuro-glandulare ale sistemului endocrin difuz, denumit şi paracrin sau APUD *(Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)*, acţionează la locul de formare, participând ca factori de autoreglare şi modulare locală a diverselor forme de activitate tisulară. Ambele categorii de hormoni acţionează asupra organelor-ţintă prin intermediul unor receptori specifici. În unele cazuri, celulele endocrine sunt celule-ţintă pentru alţi hormoni.

Limitând conţinutul noţiunii de hormon la produşii de secreţie ai celor opt glande endocrine (hipofiză, tiroidă, paratiroide, pancreas endocrin, corticosuprarenale, medulosuprarenale, gonade, epifiză), aceştia pot fi împărţiţi în: hormoni de natură sterolică (hormonii corticosuprarenali şi sexoizi), polipeptidică (hormonii hipofizari, pancreatici şi paratiroidieni), aminoacidică (hormonii tiroidieni şi medulosuprarenali).

Estimarea secreţiilor hormonale: metodele de identificare şi dozare a hormonilor s-au bazat mult timp pe determinări biologice, respectiv pe măsurarea unora din efectele produse de aceştia *in vitro* sau *in vivo*. De la dozările biologice s-a trecut la metodele fizico-chimice spectro-fotometrice şi fluorimetrice, precedate de separări cromatografice.

Un mare pas înainte pe linia identificării şi estimării secreţiilor hormonale l-a constituit introducerea tehnicii radioimunologice de către Berson şi Yalow (1957).

Principiul dozărilor radioimunologice este următorul: proba – care poate fi plasmă, urină, LCR sau extract tisular – este incubată cu o cantitate prestabilită de hormon marcat radioactiv (trasor), pe de o parte, şi cu anticorpul respectiv, pe de alta. Moleculele de hormon neradioactiv din probă intră în competiţie cu moleculele de hormon marcat pentru locurile active ale anticorpului. Concentraţia locurilor active (de legare) fiind fixă şi limitată, creşterile progresive ale numărului de molecule hormonale neradioactive din proba de cercetat vor disloca un număr corespunzător de molecule de hormon marcat de pe locurile active ale anticorpilor. La sfârşitul perioadei de incubare, moleculele de hormon marcat sunt separate de cele care sunt libere. Radioactivitatea fracţiilor legată şi liberă este măsurată în vederea calculării cantităţii de hormon în funcţie de curba standard generată de incubarea unor cantităţi veritabile de hormon cu concentraţii identice de trasor şi anticorp. În cazul în care concentraţia hormonului în probă este mare, procentajul de radioactivitate restantă în fracţia legată va fi mic şi invers.

Specificitatea determinărilor radioimunologice este asigurată de reacţia hormonului cu locul de legare de pe molecula anticorpului specific. Hormonii de natură proteică posedă de regulă proprietăţi antigenice, anticorpoformatoare. În cazul catecolaminelor, steroizilor, hormonilor tiroidieni sau al peptidelor cu greutate moleculară mică, se recurge la cuplarea acestora cu o proteină mai mare (albumină) pentru a asigura formarea de anticorpi specifici prin imunizarea unui animal oarecare. Marea sensibilitate a metodelor radioimunologice are la bază constantele de asociere înalte ale reacţiei de tip antigen-anticorp. Precizia lor este asigurată de specificitatea, simplitatea şi automatizarea tehnicilor de determinare.

Odată secretată, o moleculă hormonală se leagă de un transportor plasmatic specific, complexul fiind apoi transportat către ţesuturi aflate la distanţă. Există transportori plasmatici proteici pentru fiecare din clasele de hormoni.

Transportorii pentru hormonii peptidici previn distrugerea acestora de către proteazele plasmatice. Transportorii hormonilor steroizi şi tiroidieni permit acestor substanţe foarte hidrofobe să fie prezente în plasmă în concentraţii mult mai mari decât le-ar permite solubilitatea lor în apă. Transportorii pentru hormonii cu moleculă mică, derivaţi din aminoacizi, nu permit filtrarea lor renală, astfel prelungindu-le timpul de înjumătăţire plasmatică.

Acţiuni biologice: pe plan funcţional, implicaţiile normale şi patologice ale glandelor cu secreţie internă au fost puse în evidenţă prin observaţii clinice verificate pe animale de laborator, la care s-au urmărit atât consecinţele extirpării chirurgicale a glandelor, cât şi efectele administrării hormonilor sau extractelor glandulare respective. Majoritatea hormonilor ca mesageri primi acţionează la nivelul unor celule-ţintă prin intermediul receptorilor specifici, cu participarea sistemului adenilat ciclază-cAMP sau a ionilor de calciu, ca mesageri biochimici celulari de ordinul al doilea. Complexul hormon-receptor rezultat induce schimbări

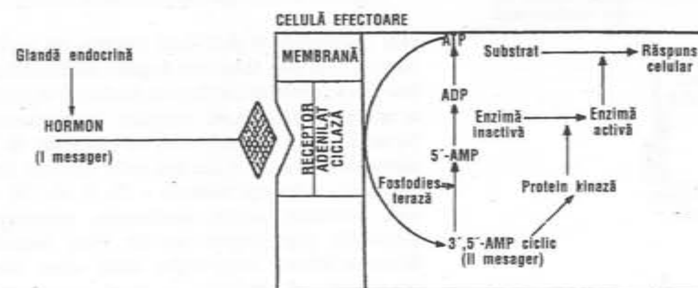


Fig. 13.1. Participarea sistemului adenilat ciclază-cAMP la producerea acţiunilor biologice ale hormonilor.

în subunităţile reglatoare şi catalitică ale adenilat ciclazei membranare, generând cAMP din ATP celular, cu consecinţe metabolice şi funcţionale multiple.

Secvenţa evenimentelor biochimice generatoare de cAMP ca cel de-al doilea mesager celular este arătată în fig. 13.1. Printr-un astfel de mecanism acţionează în sens stimulator: ACTH, TSH, LH, FSH, ADH, glucagonul, parathormonul, secretina, catecolaminele, liberinele hipotalamice şi mulţi alţi hormoni.

Receptorii hormonali pot fi clasificaţi în membranari, citoplasmatici şi nucleari. În timp ce receptorii hormonilor peptidici au sediul membranar, cei sterolici sunt localizaţi intracelular fie în citoplasmă, fie în nucleu. Excepţie fac receptorii hormonilor tiroidieni cu sediul atât membranar, cât şi nuclear (fig. 13.2).

Unii hormoni, cum sunt steroizii, de exemplu, acţionează asupra nucleului, reglând sinteza de ARN mesager; alţii se comportă ca veritabile trofine eliberatoare de hormoni (trofinele hipofizare).

Funcţiile sistemului endocrin constau în accelerarea sau încetinirea reacţiilor chimice celulare necesare menţinerii echilibrelor homeostazice şi adaptării metabolice, structurale şi funcţionale a diverselor ţesuturi şi organe la necesităţile variabile ale organismului. În general, hormonii asigură controlul funcţiilor metabolice, începând cu transportul transmembranar al substanţelor folosite la nivel celular în scop plastic, energetic sau funcţional şi sfârşind cu procesele de creştere sau secreţie glandulară. Ei intervin în reglarea funcţiilor metabolice, concomitent sau succesiv cu reacţiile nervoase somato-vegetative, după cum sunt secretaţi ca răspuns la stimulii nervoşi sau ca urmare a stimulării altor glande endocrine. Tipic este cazul hipofizei, a cărei secreţie este sub control nervos şi care stimulează la rândul său activitatea secretorie a majorităţii glandelor endocrine. Relaţiile dintre hormoni pot fi de tip aditiv sau antagonic, realizate fie la nivelul receptorului, fie la nivelul verigii neuro-endocrine reglatoare.

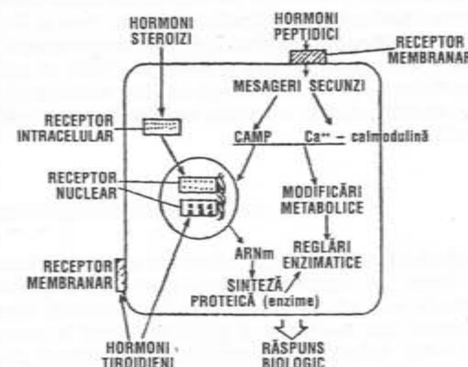


Fig. 13.2. Efectele hormonilor la nivel celular.

Autoreglarea secreţiilor hormonale are la bază prelucrări de informaţii şi decizii de tip cibernetic. Celula endocrină influenţează prin mesagerul chimic hormonal celula-ţintă care, la rândul ei, acţionează asupra celulei endocrine

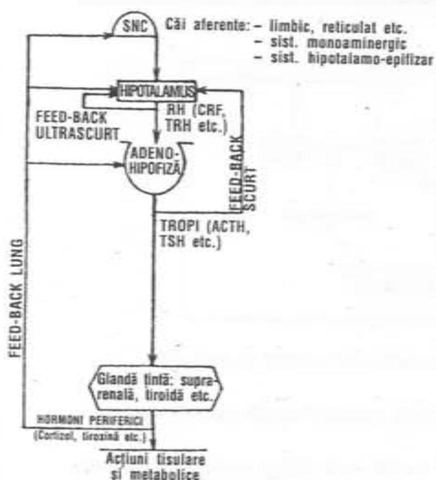


Fig. 13.3. Diferite tipuri de *feed-back*-uri centrale.

prin mecanisme de *feed-back* negativ sau pozitiv. Autoreglarea prin *feed-back* negativ inhibă secreţia hormonului respectiv, în timp ce *feed-back*-ul pozitiv o amplifică. Producerea reacţiilor de retrocontrol hormonal, de un tip sau altul, se realizează fie pe cale umorală (între doi sau mai mulţi hormoni, între hormoni şi substanţe minerale – Ca, P, Na, K), fie prin mecanism nervos (colinergic, adrenergic, gabaergic, peptidergic) sau de către ritmurile biologice (diurne, somn-veghe, ciclul estral, ritmul sezonier sau de creştere). În cazul mecanismelor cibernetice centrale, *feed-back*-ul poate fi lung, scurt şi ultrascurt, după cum sistemul hipotalamo-hipofizar este influenţat de către hormonii periferici, hipofizari sau hipotalamici (fig. 13.3).

În felul acesta, glandele endocrine sunt autoreglate de efectul propriei lor activităţi.

13.1. HIPOFIZA

Hipofiza, sau pituitara, este o mică glandă situată la baza creierului, care asigură, prin legăturile sale nervoase şi vasculare cu hipotalamusul, controlul neuro-endocrin al metabolismelor, creşterii şi reproducerii. Deşi a fost descoperită de Galenus încă din secolul al II-lea al erei noastre, rolul său endocrin n-a putut fi stabilit decât la sfârşitul secolului trecut, la scurt timp după efectuarea primelor hipofizectomii experimentale (Brown Séquard, 1890).

Consecinţele morfo-funcţionale variate ale extirpării hipofizei dublate de efectele multiple ale administrării de extracte hipofizare (stimularea creşterii, hipertrofia gonadelor etc.) sugerau rolul secretor multiplu al acesteia, cu acţiune diferenţiată asupra principalelor glande cu secreţie internă. La rândul lor, cercetările de anatomie şi histologie privind relaţiile neuro-vasculare dintre hipofiză şi hipotalamus au dus la descoperirea circulaţiei portale hipofizare de către Popa şi Fielding (1930) şi la consolidarea conceptului actual de complex hipotalamo-hipofizar. Evidenţierea neurosecreţiei hipotalamice de către Scharrer (1928–1936) a determinat pe unii autori (Roussy şi Mosinger, 1938) să atribuie hipotalamusului rolul unei veritabile glande diencefalice, iar pe Harris (1945) să considere hormonii hipotalamici drept neurohormoni. Identificarea şi stabilirea structurii chimice a acestora de către Schally, Guillemin şi Yallow a fost onorată cu premiul Nobel în 1977.

13.1.1. DATE MORFO-FUNCŢIONALE GENERALE

Situată sub hipotalamus, în şaua turcească a corpului sfenoidului, hipofiza are la om o formă ovalară, „în bob de fasole“, cu diametrul de aproximativ 1 cm şi greutatea de 0,6–0,7 g. Doar la femeia gravidă greutatea glandei este ceva mai mare (1 g). La nou-născut, hipofiza cântăreşte deja 0,13 g.

Considerată pitic morfologic şi gigant funcţional, la mamifere, glanda este formată din doi lobi, cu structură şi funcţii distincte. Lobul anterior, având structură glandulară, a fost denumit adenohipofiză, iar cel posterior, bogat în ţesut nervos, este cunoscut sub numele de neurohipofiză, sau retrohipofiză. Un al treilea lob intermediar se găseşte la peşti, batracieni şi alte vertebrate primare. În cazul mamiferelor, acesta

fiind slab reprezentat, aparţine adenohipofizei. Cei doi lobi hipofizari au origine embriologică diferită. În timp ce adenohipofiza provine din punga lui Rathke, formaţiune epitelială oro-faringiană, neurohipofiza este o emanaţie a sistemului nervos diencefalic, cu care rămâne în relaţii de continuitate prin tractusul hipotalamo-hipofizar. Ca parte componentă a tijei pituitare, acesta asigură migrarea materialului neurosecretor, format din hormonii retrohipofizari şi o proteină transportoare, numită neurofizină, de la nivelul nucleilor supraoptic şi paraventricular ai hipotalamusului anterior la hipofiza posterioară. Legăturile dintre hipotalamus şi hipofiza anterioară sunt, din contră, predominant vasculare, realizându-se pe calea circulaţiei portale hipotalamo-hipofizare (fig. 13.4).

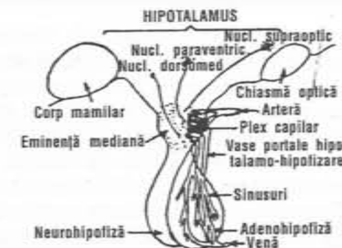


Fig. 13.4. Sistemul port hipotalamo-hipofizar (după Guyton, 1966).

Poziţia anatomică a hipofizei în imediata vecinătate a hipotalamusului nu este aşadar o simplă coincidenţă embriologică.

Cele două componente ale complexului hipotalamo-hipofizar, deşi constituie entităţi structurale distincte, se comportă ca un tot unitar. Graţie acestor particularităţi anatomo-fiziologice ale complexului hipotalamo-hipofizar, hormonii retrohipofizari sunt sintetizaţi în hipotalamus şi doar depozitaţi în hipofiză, iar cei adenohipofizari apar secretaţi de glandă numai sub influenţa unor factori hormonali de eliberare, de provenienţă hipotalamică, denumiţi liberine. Fiziologia hipofizei este astfel intim legată de aceea a hipotalamusului, care, comportându-se ca o veritabilă masă de comandă, transmite pe cale nervoasă şi umorală mesajele eliberatoare de hormoni hipofizari sosite din întregul organism. În timp ce tractusul hipotalamo-hipofizar favorizează deplasarea produşilor de neurosecreţie hipotalamică spre hipofiza posterioară, circulaţia portală asigură atât controlul umoral hipotalamic asupra secreţiei hormonale adenohipofizare, cât şi autoreglarea acesteia de către hormonii circulanţi secretaţi de glandele periferice (fig. 13.5).

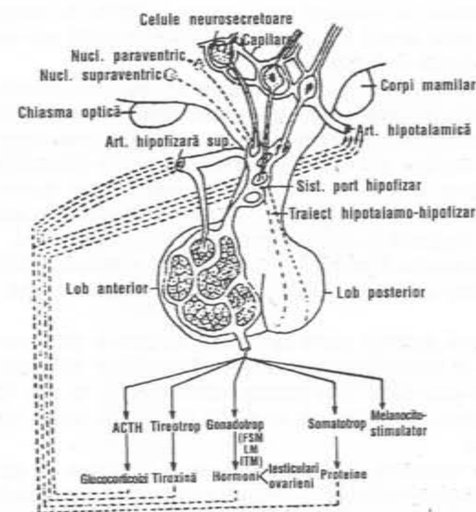


Fig. 13.5. Schema relaţiilor dintre hipotalamus, hipofiză şi glandele-ţintă.

13.1.2. FUNCȚIILE HIPOFIZEI

Funcțiile variate ale hipofizei au fost stabilite cu ajutorul ablațiilor și administrării de extracte sau hormoni hipofizari.

Hipofizectomia, deși compatibilă cu viața, provoacă o gamă variată de dereglări metabolice, cu consecințe morfo-funcționale diferite la tânăr față de adult.

La animalele tinere încetează creșterea tuturor organelor și țesuturilor, ajungându-se la nanismul hipofizar experimental, caracterizat prin insuficiența dezvoltării somatice, absența maturației pubertare și atrofia glandelor tiroidă și suprarenale.

La animalul adult, simptomatologia apare mai puțin spectaculoasă în lipsa tulburărilor de creștere. Ablația hipofizei este urmată de instalarea progresivă a unei insuficiențe gonadale, care duce în scurt timp la regresia sau chiar dispariția caracterelor sexuale primare și secundare. La mascul, atrofia testiculară se însoțește de impotență, iar la femelă dispar maturația foliculară și ovulația. În plus, adultul hipofizectomizat prezintă atrofia tiroidei și suprarenalelor întâlnită la animalul tânăr cu răsunetul metabolic corespunzător (tendință la hipoglicemie, diabet insipid etc.).

La om, insuficiența hipofizară de cauză ereditară, tumorală sau chirurgicală îmbracă un tablou variat, în funcție de vârstă și intensitatea fenomenelor de hipopituitarism (complet sau parțial). Caracteristic este cazul nanismului hipofizar, în care deficitul de creștere nu se însoțește de tulburări nervoase.

Administrarea repetată de extracte hipofizare îndepărtează, ca și grefele de glandă, consecințele metabolice, morfologice și funcționale ale hipofizectomiei. Efecte similare, dar mai limitate, se obțin după tratamentul de substituție cu hormoni hipofizari. Aceștia se împart în hormoni adenohipofizari și retrohipofizari, după cum sunt secretați de hipofiza anterioară sau posterioară.

Primii îndeplinesc rol morfogenetic, metabolic și reglator al gonadelor, tiroidei și corticosuprarenalelor. La rândul lor, hormonii retrohipofizari participă la reglarea diurezei, motilității uterine și secreției lactate. În ansamblu, hipofiza guvernează procesele normale de reproducere, creștere și nutriție. Acțiunile sale fiziologice multiple se realizează prin hormonii specifici adeno- și retrohipofizari.

13.1.3. HORMONII ADENOHIPOFIZARI ȘI CONTROLUL HIPOTALAMIC AL ACESTORA

Hipofiza anterioară secretă șapte principali hormoni, cu structură chimică și acțiuni fiziologice proprii. Termenul generic de tropine sau trofine hipofizare dat acestora vine de la cuvântul grecesc *tropeo* = a se orienta spre, sau/și *trofos* = a nutri. În afara tropilor hipofizari, adenohipofiza eliberează o serie de peptide biologic active, prevăzute cu proprietăți fiziologice insuficient cunoscute, de tipul lipotropinei și endorfinelor dintr-un precursor comun cu ACTH, denumit proopiomelanocortin (POMC).

După structura chimică, hormonii adenohipofizari se împart în *hormoni holoproteici* și *glicoproteici*. Din prima categorie – a **hormonilor holoproteici** cu structură peptidică simplă – fac parte *hormonul de creștere (somatotrop* sau *STH), hormonul adrenocorticotrop (ACTH), prolactina (mamotrop)* și *hormonul melanotrop (melanocitostimulator* sau *MSH)*. **Hormonii adenohipofizari glicoproteici** sunt reprezentați de *hormonul tireotrop (TSH)* și de cele două gonadotrofine, stimulatoare la femei a maturației foliculare *(FSH)*, pe de o parte, și transformării foliculului restant în celule luteale secretoare de hormon luteinizant *(LH)*, pe de altă parte. La bărbat, FSH stimulează spermatogeneza, iar LH secreția de hormoni testiculari.

Spre deosebire de hormonul de creștere și prolactină, care sunt secretați de celulele acidofile adenohipofizare, hormonii adrenocorticotrop, tireotrop, foliculostimulant și luteinizant par a fi produși de secreție ai celulelor bazofile. Semnificația fiziologică a celulelor cromofobe, asecretoare, din hipofiza anterioară, este necunoscută încă. Acestea par să îndeplinească rol de celule precursoare pentru cele două tipuri de celule cromofile, secretoare.

În afara celulelor glandulare, un rol important în sinteza și eliberarea hormonilor adenohipofizari revine celulelor hipotalamice neurosecretoare. Acestea posedă capacitatea de a forma factorii activatori sau inhibitori ai secreției hipofizare. Conținând numeroase celule nervoase prevăzute cu proprietăți secretoare, hipotalamusul deține o importantă funcție neuro-endocrină. Alături de hormonii retrohipofizari, care vor fi

prezentați ulterior ca produși de neurosecreție hipotalamică, au fost identificați o serie de neurohormoni hipofizotropi denumiți liberine sau statine, după cum produc eliberarea sau inhibarea secreției de hormoni adenohipofizari.

În funcție de teritoriul țintă, hormonii adenohipofizari se împart în glandulotropi și non-glandulotropi. Din prima categorie fac parte ACTH, TSH, LH și FSH, iar din cea de a doua categorie STH, PRL și MSH.

13.1.3.1. Hormonii hipofizotropi hipotalamici

Fiecare din hormonii adenohipofizari este sub controlul unuia sau a doi neurohormoni hipotalamici, transportați pe calea umorală a sistemului port hipofizar de la nivelul neuronilor parvocelulari ai regiunii infundibulo-tuberiene și eminenței mediane la hipofiza anterioară. Exceptând factorul inhibitor al prolactinei (PIF), care a fost identificat cu dopamina, aceștia au structură chimică peptidică și se comportă ca factori trofici hipofizari activatori (liberine) sau inhibitori (statine) ai biosintezei și eliberării de hormoni adenohipofizari. Până în prezent au fost izolați și studiați din punct de vedere al rolului fiziologic următorii neurohormoni hipofizotropi hipotalamici:

a) *hormonul eliberator de corticotrofină (CFR, corticoliberină)*, secretat de eminența mediană a hipotalamusului, este cunoscut încă din 1955, de la cercetările lui Saffran și Schally. Datorită unor secvențe aminoacidice identice cu ale vasopresinei, inițial s-a crezut că aceasta ar fi substanța activă *in vivo*. Ulterior s-a precizat că CRF este un polipeptid compus din 41 de aminoacizi, ale cărui principale funcții constau în activarea eliberării atât de corticotrofină, cât și de beta-endorfină dintr-un precursor adenohipofizar comun, denumit proopiomelanocortin. La rândul său, beta-endorfina formată din 31 de aminoacizi face oficiul de factor inhibitor al ACTH hipofizar;

b) *hormonul eliberator de gonadotrofine (GnRH, gonadoliberină)* este un peptid format din 10 aminoacizi și prevăzut cu proprietăți activatoare ale secreției atât de FSH, cât și de LH. Acțiunea predominantă asupra eliberării uneia din cele două gonadotrofine se datorește modificărilor de reactivitate produse de hormonii ovarieni;

c) *hormonul eliberator de tireotrofină (TRH, tireoliberină)* este un tripeptid cu structură: Glu-His-Pro-NH_2, și cu acțiuni stimulatoare ale eliberării nu numai de tireotrofină, ci și de prolactină;

d) *factorul inhibitor de prolactină (PIF)*, eliberat de nucleul arcuat hipotalamic, a fost identificat cu dopamina (DA), ale cărei acțiuni inhibitoare sunt cunoscute la nivelul diverselor structuri nervoase centrale;

e) *hormonul eliberator de somatotrofină (STH-RH, somatoliberină)* este un polipeptid format din 40–44 de aminoacizi. El a fost izolat de Schally și colab. (1970) atât din hipotalamus, cât și din pancreas. Deficitul secretor de somatoliberină hipotalamică duce la nanism hipofizar, iar hipersecreția acesteia poate genera fenomene de acromegalie prin excesul de hormon somatotrop circulant;

f) *factorul inhibitor de somatotrofină*, denumit și somatostatin (SS), este un peptid constituit din 14 aminoacizi. Ca și somatoliberina, somatostatinul se găsește nu numai în hipotalamus, ci și în pancreas și tubul digestiv. În afara inhibării secreției de hormon somatotrop, somatostatinul posedă și alte acțiuni inhibitoare asupra sintezei și eliberării de TSH, insulină, glucagon, pepsină, GIP, VIP, precum și a secreției gastrice.

Controlul secreției adenohipofizare de către neurohormonii hipotalamici este schițat în fig. 13.6.

În afara neurohormonilor hipofizotropi menționați, hipotalamusul influențează în sens activator sau inhibitor secrețiile hormonale adenohipofizare și prin intermediul mediatorilor chimici și al neuromodulatorilor locali peptidici denumiți *cibernine*.

Printre mediatorii chimici din hipotalamus figurează monoaminele (noradrenalina, dopamina, serotonina), acetilcolina, acidul glutamic, acidul gamma-aminobutiric, glicina, substanța P, neurotensina și chiar somatostatinul. Având la bază procese de formare și eliberare identice cu ale factorilor hormonali hipotalamici, aceeași substanță poate îndeplini funcții diferite, fie de mediator chimic (neurotransmițător), fie de neurohormon, după cum s-a eliberat în fanta sinaptică sau în circulația portală hipotalamo-hipofizară.

La rândul lor, ciberninele sunt neuropeptide cu rol modulator local. Din această categorie fac parte peptidele opioide (endorfine, enkefaline, dinorfine), substanța P, neurotensina, angiotensina, VIP, somatostatinul etc. Acțiunea modulatoare a ciberninelor diferă de a neurohormonilor și mediatorilor chimici,

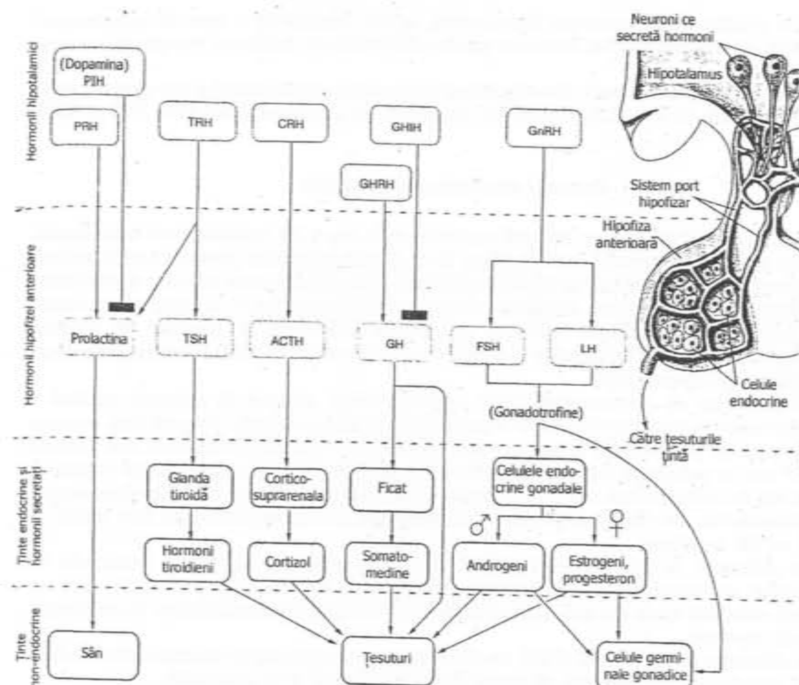


Fig. 13.6. Influența hormonilor hipofizotropi hipotalamici asupra secreției adenohipofizare și a diverselor ținte tisulare.

fiind lentă și localizată în jurul neuronului secretor. În ansamblu, produșii de neurosecreție hipotalamică (neurohormoni, mediatori chimici și cibernine) asigură controlul permanent al sistemului nervos asupra secreției de hormoni hipofizari și, prin intermediul acestora, realizează principalele reacții neuro-endocrino-metabolice periferice de adaptare la condițiile și solicitările variabile ale organismului. La rândul lor, hormonii secretați de glandele controlate de adenohipofiză influențează în sens pozitiv sau negativ activitatea secretorie a complexului hipotalamo-hipofizar în vederea restabilirii secreției adenohipofizare bazale.

13.1.3.2. **Hormonul de creștere**

Hormonul de creștere (somatotrop, STH), izolat inițial de Evans (1921) în stare impură din hipofiza de bou, stimulează creșterea și dezvoltarea somatică postnatală. Administrarea sa determină la animalele tinere fenomene de gigantism, ca urmare a stimulării proceselor de creștere, în general, și a oaselor, în particular. Eforturile de extracție și purificare a hormonului au dus, în 1944–1945, la identificarea de către Li și colab. a unei globuline cu greutate moleculară de 45 000 de daltoni în adenohipofiza bovinelor, porcinelor și ovinelor, prevăzută cu proprietăți stimulatoare ale cartilajului de creștere și oaselor numai la animalele respective. Substanța izolată fiind inactivă la maimuță și om, cercetările de chimie extractivă au fost continuate asupra hormonului de creștere uman.

În 1966, același grup condus de Li izolează din hipofiza umană un polipeptid înalt purificat, cu greutate moleculară de 21 500 de daltoni, format din 188 de aminoacizi. Pentru că produsul satisfăcea numai parțial criteriile de activitate biologică la maimuță și om, studiile au continuat, ajungându-se în 1973 (Niall și colab.) la precizarea structurii chimice a hormonului de creștere uman. La om, hormonul de creștere este un peptid liniar, alcătuit din 191 de aminoacizi cu două punți disulfidice și cu greutate moleculară de 22 000 de daltoni. Fracția activă prezintă specificitate relativă, întrucât stimulează creșterea și la maimuță, câine și șobolan. Ea este mascată de o moleculă mai mare, diferită de la o specie la alta. Determinările radioimunologice au identificat de altfel două peptide imunoreactive în plasma umană: una cu greutate moleculară mare, de 45 000 de daltoni *(big growth hormone)*, care ar îndeplini rol de prehormon al creșterii, și alta cu greutate moleculară mică, de 22 000 de daltoni *(little growth hormone)*, adevăratul hormon de creștere uman, format din 191 de aminoacizi.

Lobul anterior al hipofizei umane conține 5–6 mg de hormon somatotrop într-un tip de celule acidofile bogat granulate, ce prezintă 30–40% din celulele cromofile adenohipofizare. Acestea secretă până la 4 mg hormon în 24 de ore. Concentrația sa plasmatică este mai mare la copil decât la adult, atingând în timpul puseurilor de creștere valori de până la 300 mg/litru. Deficitul secretor poate fi supleat cu hormon extras de la primate sau cu hormon de creștere produs de bacterii hibridate cu genă umană prin tehnica ADN recombinant.

Acțiunile biologice ale hormonului de creștere sunt multiple și generale, nelimitate la un anumit organ-țintă, ca în cazul celorlalți hormoni adenohipofizari. Ele sunt legate de specie și constau, în primul rând, în stimularea proceselor de creștere a oaselor, mușchilor, viscerelor, colagenului, țesutului conjunctiv și a celui adipos. La baza lor stau fenomene anabolizante de intensificare a sintezei proteice, dublate de activarea condro- și osteosintezei. Creșterea oaselor se datorește stimulării condrogenezei și calcificării, ca urmare a intensificării activității mitotice a cartilajelor de conjugare și depozitării calciului la nivelul osteoblastelor.

Un factor de sulfatare de origine hepatică, denumit somatomedină, este implicat în producerea efectelor de creștere a cartilajelor și oaselor de către hormonul somatotrop. Încorporarea sulfului radioactiv în condroitinsulfatul cartilajului de conjugare apare de trei ori mai intensă la animalul normal decât la cel hipofizectomizat. Paralel cu scăderea hormonului de creștere scade și somatomedina din sânge și invers în perioada creșterii pubertare.

Somatomedina este un peptid cu greutate moleculară de 7 000 de daltoni. Având structură asemănătoare proinsulinei, a fost denumită și factor insulinic de creștere. Singurele somatomedine circulante la om sunt factorul de creștere de tip insulinic IGF-I, numit și somatomedina C, precum și IGF-II. Acești factori au structuri foarte înrudite cu ale insulinei; hormonul relaxina, cu cele 2 variante ale sale la om, este foarte apropiat structural cu IGF-II. Stimularea creșterii se realizează prin intermediul unor receptori membranari cu sensibilitate parțială la insulină. De aici, efectele hipoglicemiante ale somatomedinei și dezvoltarea exagerată a țesuturilor moi în unele cazuri de insulinoame pancreatice. Prin intermediul somatomedinei hepatice, hormonul de creștere stimulează metabolismul cartilajului epifizar și dezvoltarea liniară a oaselor.

Sudarea liniei epifizare la adult, determinată de osificarea cartilajului de conjugare, întrerupe creșterea în lungime a oaselor. STH stimulează factorii de creștere nervoasă, epitelială, fibroblastică, eritropoietică etc. Pigmeii africani prezintă un deficit secretor de somatomedină hepatică. Excesul de hormon somatotrop la adultul cu epifizele sudate va duce la activarea osteosintezei în celelalte sectoare ale osului și la creșterea sa în grosime.

Dintre țesuturile moi, mușchii sunt deosebit de sensibili la hormonul de creștere. Masa musculară crește paralel cu excreția de creatină, manifestând o rezistență deosebită la efectele metabolice ale insulinei. De altfel, hormonul de creștere se comportă ca un veritabil antagonist fiziologic al insulinei la nivelul mușchilor și țesutului adipos.

Rinichii prezintă, de asemenea, o sensibilitate remarcabilă față de hormonul de creștere. La animalul hipofizectomizat, ei apar mici și cu deficite funcționale atât pe linia filtrării glomerulare, cât și a excreției tubulare. Hipertrofia compensatoare a rinichiului restant de la animalul nefrectomizat unilateral nu se produce în lipsa hormonului de creștere, sugerând rolul acestuia în fenomenele de adaptare renală. Creșteri similare au fost puse în evidență la nivelul ficatului, pancreasului și celorlalte viscere, excepție făcând doar creierul. Îngroșarea pielii și dezvoltarea exagerată a colagenului pot apărea, de asemenea, în prezența hormonului de creștere în exces.

Efecte metabolice: efectele stimulatoare ale creşterii somatice se datoresc activării proceselor metabolice de sinteză proteică pe seama consumului mărit de aminoacizi şi a balanţei pozitive a azotului şi fosforului. Hormonul de creştere stimulează transportul activ de aminoacizi, captarea şi utilizarea lor la sinteza de proteine, mai ales în muşchi. Predominanţa reacţiilor de sinteză asupra celor catabolice explică bilanţul azotat pozitiv şi apariţia de proteine nou-formate la nivel ribozomal, chiar după administrare de actinomicină D (inhibitor al sintezei proteice). Fenomenul se datoreşte stimulării proceselor de decodare şi transcripţie din nucleu şi formării crescute de ARN, care, la rândul său, asigură sinteza mărită de proteine. În plus, hormonul de creştere inhibă degradarea proteinelor şi utilizarea lor ca sursă de energie. Aceasta este furnizată de consumul exagerat de acizi graşi liberi, mobilizaţi din ţesutul adipos de rezervă. Favorizând mobilizarea şi utilizarea lipidelor în scop energetic, hormonul somatotrop realizează un regim de cruţare a proteinelor şi glucidelor.

Creşterea proteinelor tisulare sub influenţa efectelor anabolizante ale hormonului se însoţeşte de scăderea lipidelor, ale căror mobilizare şi conversiune în acizi graşi duce prin beta-oxidare la transformarea lor în acetil CoA, în vederea utilizării ca principală sursă de energie. În acelaşi timp, somatotropul limitează sinteza de trigliceride din glucoză, accelerând degradarea grăsimilor. Ca urmare a consumului crescut de acizi graşi, câtul respirator scade, iar producerea acizilor acetoacetic şi beta-hidroxibutiric se intensifică, predispunând la acumulare de corpi cetonici.

În afara efectelor anabolizante şi cetogene, hormonul de creştere exercită cel puţin trei acţiuni asupra metabolismului hidrocarbonat. Acestea sunt: scăderea consumului de glucoză, creşterea depozitării sub formă de glicogen şi inhibarea captării sale de către celulă pentru a fi degradată. În lipsa unui consum celular normal, concentraţia glucozei din sânge creşte cu 50–100%. Pe această bază s-au atribuit hormonului somatotrop proprietăţi diabetogene.

Acţiunea sa hiperglicemiantă agravează diabetul pancreatic experimental, care, la rândul său, se ameliorează după hipofizectomie. Houssay şi colab. (1936) au semnalat printre primii că ablaţia hipofizei reduce considerabil hiperglicemia la animalele diabetice. În timp ce hipofizectomia creşte sensibilitatea la insulină, hormonul somatotrop o scade, datorită antagonizării efectelor acesteia asupra captării şi utilizării glucozei la nivel celular.

Problema relaţiilor dintre hormonul de creştere şi insulină este mai complexă, deoarece creşterea apare stimulată numai în prezenţa insulinei. La animalul pancreatectomizat, hormonul de creştere fiind inactiv, s-a presupus că acţiunile sale ar fi mediate de insulină. În realitate, este vorba de o acţiune directă, care interferează cu receptorii şi efectele celulare ale insulinei, realizând reducerea consumului de glucoză, concomitent cu pătrunderea aminoacizilor în celulă. Acţiunea directă a hormonului de creştere a fost evidenţiată atât *in vivo*, cât şi *in vitro*. Dacă se blochează insulina cu anticorpi antiinsulinici, hormonul somatotrop continuă să intensifice pătrunderea acizilor aminaţi în celulă.

Între efectul anabolizant proteic şi cel diabetogen glucidic pare să existe o adevărată balansare, care face ca primul să predomine în perioada de creştere, iar cel de al doilea, la adult. De altfel, testarea biologică a hormonului are la bază proprietăţile sale de a stimula creşterea şobolanilor infantili hipofizectomizaţi sau grosimea cartilajului lor de conjugare la nivelul tibiei.

Variaţiile secreţiei de hormon de creştere: testările biologice fiind înlocuite în ultimele decenii cu dozări radioimunologice, s-a putut preciza concentraţia plasmatică a hormonului de creştere la diferite vârste, atât în condiţii normale, cât şi patologice. În plasma nou-născutului se găsesc 18–20 ng/ml, în timp ce la adult valorile medii oscilează în jurul a 0,5–2 ng/ml. Creşterile de peste 3 ng/ml la adult sunt patologice şi se însoţesc de manifestări clinice şi metabolice de tip acromegalic. Creşteri fiziologice apar în timpul somnului, mai ales în fazele 3 şi 4 de somn profund evidenţiate electroencefalografic.

Variaţii în acelaşi sens produc stările febrile, stresul de diferite cauze şi efortul fizic de performanţă. Hipertrofia musculaturii scheletice şi cardiace la sportivi se realizează cu participarea hormonului somatotrop. Animalele hipofizectomizate nu prezintă hipertrofie cardiacă compensatoare de efort.

Reglarea secreţiei de hormon de creştere este insuficient cunoscută. Absenţa unei glande sau organ-ţintă face posibilă intervenţia mai multor factori nervoşi şi umorali. O primă informaţie autoreglatoare o constituie însăşi concentraţia plasmatică a hormonului de creştere. Prin reacţii de *feed-back* scurt, pozitiv sau negativ, aceasta determină stimularea sau inhibarea secreţiei hipofizare de somatotrop. Ca factori stimulanţi nespecifici intervin hipoglicemia, aminoacidemia şi hormonii tiroidieni, care acţionează sinergic cu STH asupra creşterii somatice.

Atât hipoglicemia insulinică, cât şi cea de foame stimulează secreţia de hormon somatotrop. Din contră, hiperglicemia determină o scădere promptă a concentraţiei sale plasmatice. Dintre aminoacizi, arginina este cea mai eficace şi perfuzia cu acest acid aminat se foloseşte în clinica umană pentru explorarea funcţională a secreţiei hipofizare de STH.

Contrar hormonilor tiroidieni, estrogenii inhibă secreţia hormonului de creştere. Agresiunile nociceptive şi stresul în general determină hipersecreţie nu numai de ACTH, ci şi de STH, prin mecanismul excitării nespecifice a complexului hipotalamo-hipofizar. Leziunile distructive de la nivelul ariei supraoptice, nucleului ventro-median şi al jumătăţii anterioare a eminenţei mediane produc o scădere marcată a secreţiei de hormon somatotrop, demonstrând dependenţa acesteia de hipotalamus. Extractele de ţesut hipotalamic stimulează secreţia hormonului de creştere atât *in vivo*, cât şi *in vitro*, datorită unui principiu activ, denumit factor de eliberare *(releasing factor)* a STH, sau somatoliberină, menţionat deja ca neurohormon hipofizotrop hipotalamic.

În 1973, Guillemin şi colab. au izolat o altă fracţie peptidică din hipotalamus, denumită somatostatin, care exercită efecte inhibitoare asupra secreţiei de STH. Contrar somatoliberinei, somatostatinul împiedică descărcarea de somatotrop indusă de hipoglicemie. El acţionează în sens inhibitor şi asupra secreţiei de insulină şi glucagon din pancreas. Semnificaţia fiziologică a acestor acţiuni periferice este insuficient cunoscută. În afara sursei hipotalamice, există şi o secreţie gastrică şi una intestinală de somatostatin, cu rol deprimant asupra eliberării de gastrină, pepsină, secretină etc. După Guillermin, somatostatinul face parte din categoria ciberninelor larg distribuite în organism, pentru a modula acţiunea hormonilor la nivelul organelor-ţintă.

La rândul lor, mediatorii chimici – dopamina, noradrenalina şi serotonina – cresc secreţia de hormon somatotrop ca urmare fie a stimulării factorului hipotalamic de eliberare, fie a inhibării somatostatinului. Cert este că reglarea secreţiei hormonului de creştere este asigurată pe căi neuro-umorale multiple – centrale şi periferice.

13.1.3.3. **Hormonul adrenocorticotrop**

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH, corticotrofina sau corticostimulina) controlează dezvoltarea şi secreţia hormonală corticosuprarenală. Izolat în 1943 de Li, Sayers şi colab. din hipofizele de oaie şi porc, activitatea sa a fost apreciată iniţial în funcţie de stimularea creşterii ţesutului glandular suprarenal. În 1948, Sayers a observat depleţia acidului ascorbic adrenal după administrare de ACTH, proporţională cu doza, propunând fenomenul ca metodă de determinare a activităţii sale hormonale. În 1954, Bell a stabilit structura chimică a ACTH, iar în 1963, Li i-a realizat sinteza.

Din punct de vedere chimic, ACTH este constituit dintr-un lanţ polipeptidic, format din 39 de aminoacizi. Mici diferenţe legate de specie pot apărea în secvenţa aminoacizilor din poziţiile 25–33. Acestea nu afectează însă acţiunile hormonului, care depind în ultimă instanţă de secvenţa primilor 24 de aminoacizi. Dintre aceştia, aminoacizii 1–17 sunt indispensabili efectelor hormonale, heptadecapeptidul respectiv fiind de fapt cel mai activ. Primii 13 aminoacizi ai ACTH, regăsindu-se în structura MSH, justifică efectele comune de hiperpigmentare a tegumentelor. Deşi este un polipeptid cu greuate moleculară sub 5 000 de daltoni (4 567), ACTH posedă proprietăţi antigenice, generatoare de anticorpi specifici.

Sinteza ACTH are loc în celulele bazofile adenohipofizare prevăzute cu mici granulaţii colorate în roşu, dintr-un precursor cu greutate moleculară de 31 000 de daltoni, denumit proopiomelanocortin. Acesta conţine secvenţe ale altor peptide hormonale, cum sunt beta-lipotropina, beta-endorfina şi hormonul melanocitostimulator. Biosinteza acestora este prezentată în figura 13.7.

Adenohipofiza umană conţine aproximativ 250–400 mg de ACTH, suficiente pentru aproape o lună în condiţii bazale de viaţă. Debitul secreţiei de ACTH variază în limite largi, după cum este vorba de secreţia de fond sau de necesitate. Însăşi secreţia bazală prezintă variaţii diurne, influenţate profund de suprasolicitările din timpul stărilor de stres. În absenţa stresului, concentraţia plasmatică a ACTH variază de la mai puţin de 10 pg/ml seara, la 20–100 pg/ml dimineaţa la ora 6. În condiţii de stres, conţinutul în ACTH al plasmei poate atinge 200–300 pg/ml sau chiar mai mult. Atât secreţia de fond, cât şi cea de necesitate a ACTH au fost stabilite cu ajutorul testului Sayers (depleţia acidului ascorbic) sau al determinărilor

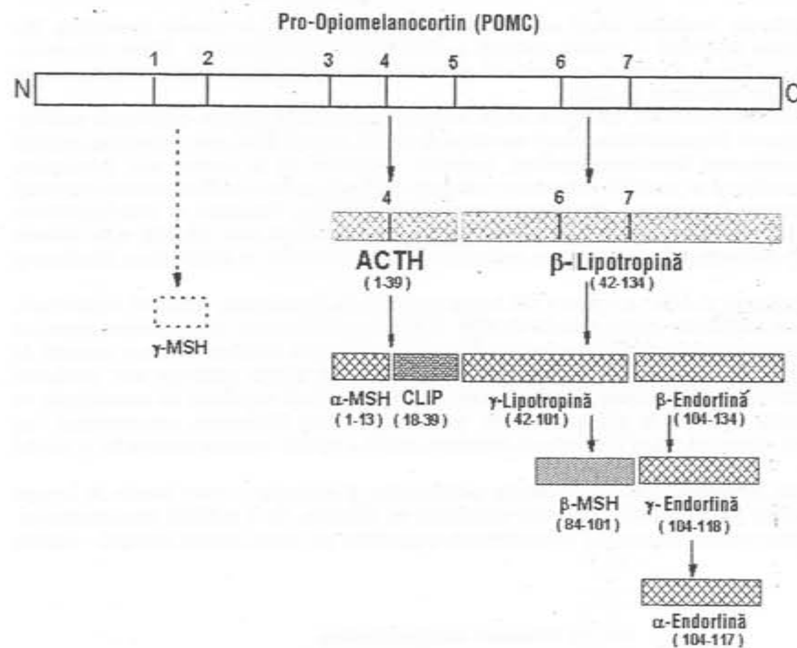


Fig. 13.7. Originea comună a ACTH, MSH și a peptidelor opioide (după King, 1997).

radioimunologice, folosindu-se un antiser specific. O altă modalitate privește debitul hormonilor corticosteroizi din sângele venos suprarenal.

Concentrația plasmatică a ACTH este rezultatul echilibrului dinamic dintre intensitatea proceselor de secreție și cele de inactivare. La om, ACTH dispare rapid din sânge, având o perioadă de înjumătățire de 10–18 minute. Răspunsul cortexului suprarenal dispare mai lent, în aproximativ o oră. În lipsa ACTH hipofizar, glandele corticosuprarenale se atrofiază.

Proprietățile biologice ale ACTH sunt primare și secundare. Cele primare aparțin hormonului însuși și constau în stimularea zonei fasciculate a glandei corticosuprarenale, secretoare de glucocorticoizi (cortizol și corticosteron). Sub influența ACTH, secreția acestora crește rapid și proporțional cu doza, în intervalul scurt de 7–8 minute. Paralel cu activarea sintezei și secreției de glucocorticoizi, ACTH stimulează zona reticulată și, în mai mică măsură, chiar zona glomerulată a corticosuprarenalelor (fig. 13.8).

La animalul hipofizectomizat, cu capsulele suprarenale atrofiate, ACTH restabilește greutatea glandei și aspectul normal al zonelor fasciculată și reticulată. Hipersecreția de glucocorticoizi se însoțește de scăderea acidului ascorbic și colesterolului corticosuprarenal, implicat în sinteza hormonilor respectivi.

Referitor la mecanismul intim de acțiune, se admite că efectele stimulatoare ale ACTH asupra secreției corticosuprarenale sunt mediate de cAMP. În favoarea acestui punct de vedere pledează faptul că adaosul de ACTH la cupe de țesut

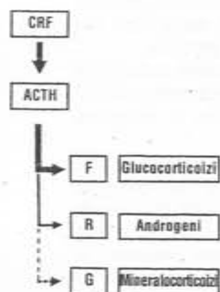


Fig. 13.8. Influența ACTH asupra zonelor: fasciculată (F), reticulată (R) și glomerulată (G) ale corticosuprarenalei.

suprarenal incubate *in vitro* crește conținutul acestora în cAMP, care, la rândul său, stimulează steroidogeneza. Mai exact, ACTH activează transformarea colesterolului în pregnenolon, ca primă etapă a biosintezei glucocorticoizilor, cu participarea cAMP.

Proprietățile secundare ale ACTH se datoresc efectelor metabolice ale hormonilor glucocorticoizi, care vor fi menționate la capitolul respectiv. În esență este vorba de activarea metabolismelor glucidic, proteic și lipidic.

Ca acțiuni extracorticosuprarenale figurează efectele lipolitice, melanotrope și aldosteronoeliberatoare slabe, asigurând doar 30% din secreția de fond a mineralocorticoizilor.

Dacă acțiunea lipolitică trebuie admisă cu rezervă, întrucât adenohipofiza de oaie conține un hormon peptidic cu structură similară ACTH și proprietăți lipolitice (Li și Chétien, 1967), activitatea sa melanotropă apare evidentă în insuficiența corticosuprarenală în care pielea prezintă pigmentația caracteristică bronzată (boala Addison). Aceasta se datorește fie excesului de ACTH circulant prevăzut cu proprietățile melanocitostimulatoare, fie formării unui produs intermediar de inactivare similar cu MSH.

Reglarea secreției de ACTH se realizează pe cale umorală și neuro-reflexă centrală. Principalul factor umoral îl constituie concentrația sanguină a hormonilor glucocorticoizi, reprezentați la om îndeosebi de cortizol. Sub influența acestuia, secreția de ACTH scade, realizând un veritabil mecanism de *feed-back* negativ, și invers, crește în absența glucocorticoizilor din circulație. Administrarea de extracte corticosuprarenale sau de cortizol provoacă de altfel atrofia zonei corticale a suprarenalelor, similară cu cea observată după hipofizectomie. Hipertrofia compensatoare a corticosuprarenalei restante după suprarenalectomie unilaterală nu apare la animalul hipofizectomizat sau tratat cu cortizol. Inhibarea biosintezei glucocorticoizilor suprarenali cu metopironă, care blochează 11-b-hidroxilaza, este, din contră, urmată de creșterea secreției de ACTH, ca urmare a deficitului de cortizol circulant. Testul cu metopironă se folosește în clinica umană pentru explorarea secreției de ACTH și a funcției axului hipofizo-suprarenal în general.

S-a dovedit astfel că sinteza și eliberarea ACTH hipofizar depind de concentrația glucocorticoizilor din plasmă (corticosteron și mai ales cortizol). Reglarea secreției de ACTH de către produșii eliberați de o glandă periferică se realizează prin *feed-back* lung, în timp ce autoreglarea asigurată de ACTH circulant este consecința relației de tip *feed-back* scurt. Prima modalitate deține un loc mult mai important decât cea de a doua. În afara acestor informații umorale specifice, un rol deosebit revine factorilor nervoși nespecifici de origine extero- și interoceptivă. Aceștia sunt foarte numeroși și polimorfi, începând cu variațiile termice (cald, frig), traumatismele și hemoragiile și sfârșind cu efortul, anoxia, infecțiile sau stările psiho-emoționale. Ansamblul stimulilor nociceptivi nespecifici generatori de reacții neurohormonale complexe de adaptare și apărare poartă denumirea generică de stres.

Informațiile stresante nespecifice determină stimularea corticosuprarenalei cu participarea obligatorie a ACTH hipofizar. Veriga hipofizo-corticosuprarenală este indispensabilă reacțiilor de apărare contra factorilor de agresiune nervoasă și umorală, cunoscute sub numele de sindrom general de adaptare, descris de Selye (1936).

Mecanismul de stimulare a secreției de ACTH în stres este independent de reacțiile de *feed-back* specific dintre cortizol și ACTH. Descărcările de ACTH în stres, fiind de necesitate, sunt imediate și se manifestă înainte de a se fi produs scăderea glucocorticoizilor circulanți.

În ceea ce privește locul de recepție și transmitere a informațiilor stresante la celulele corticotrope adenohipofizare, acesta diferă în funcție de natura umorală sau nervoasă a stimulilor. În cazul stimulilor umorali, acțiunea se exercită direct asupra teritoriului glandular hipofizar. Ca exemplu se poate da influența inhibitoare a excesului de cortizol circulant (fig. 13.9). În sprijinul acțiunii directe pledează continuarea secreției bazale de ACTH în condițiile adenohipofizei transplantate sau cu tija infundibulară secționată. Sensibilitatea hipofizei „izolate“ față de cortizolul

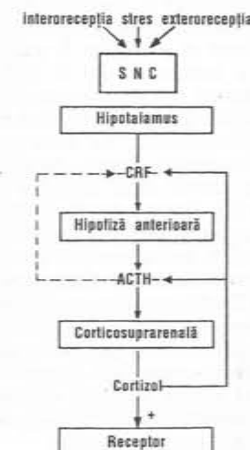


Fig. 13.9. Influențe centrale și periferice asupra secreției de ACTH.

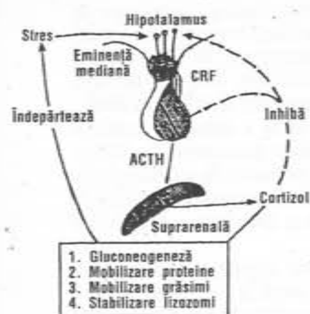


Fig. 13.10. Influenţa stresului asupra complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

circulant, deşi persistă, este insuficientă pentru a asigura nevoile variabile de ACTH şi glucocorticoizi ale organismului.

De aceea, reglarea directă este dublată de o componentă neuro-umorală indirectă, de origine hipotalamică. În timp ce excitarea electrică a planşeului ventriculului III provoacă efecte similare celor din stres, distrugerea electrolitică a acestuia nu mai este urmată de binecunoscuta activare a complexului hipofizo-corticosuprarenal după un stimul nociceptiv. Pe această bază s-a emis presupunerea că stimularea secreţiei de ACTH se realizează cu participarea hipotalamusului. Acesta îndeplineşte atât rol de zonă receptoare pentru glucocorticoizii circulanţi, cât şi de convergenţă şi integrare a aferenţelor senzoriale din întregul organism. Prin intermediul eminenţei mediane şi al circulaţiei portale de la nivelul tijei infundibulare, hipotalamusul participă la reglarea neuro-umorală a secreţiei de ACTH.

Implantarea cortizonului sau a altui steroid, ca dexametazonul, în eminenţa mediană produce la şobolan atrofia cortexului suprarenal prin mecanismul inhibării secreţiei de ACTH.

Saffran şi Schally (1955) au precizat că asupra secreţiei hipofizare de ACTH controlul hipotalamic se face pe cale sanguină cu ajutorul unui factor de eliberare a corticotrofinei, denumit corticoliberină (CRF sau *corticotrophin releasing factor*), secretat de eminenţa mediană. Aceasta este un neurohormon, cu structură peptidică, a cărui secreţie apare stimulată atât pe cale nervoasă, cât şi umorală. În timp ce lipsa glucocorticoizilor circulanţi activează secreţia de CRF, excesul lor în plasmă o inhibă. Blocând sinteza şi secreţia de CRF de către neuronii eminenţei mediane, dozele mari de cortizol împiedică secreţia de ACTH în stres (fig. 13.10).

Rezumând, se poate spune deci că reglarea secreţiei de ACTH se realizează prin reacţii de *feed-back* negativ sau pozitiv pe cale directă hipofizară şi indirectă hipotalamică, cu participarea CRF eliberat de la nivelul eminenţei mediane.

13.1.3.4. **Hormonul tireotrop**

Hormonul tireotrop (tireostimulina, TSH) a fost izolat în 1930, aproape simultan de Aron în Franţa şi Loeb în S.U.A. Sinteza şi secreţia sa se produc în celulele adenohipofizare cromofile de talie mică, prevăzute cu granulaţii bazofile. Diferenţierea lor are loc târziu la fetusul uman, de abia în luna a VI-a de gestaţie. La adult, hipofiza conţine aproximativ 300 mg de TSH. În plasmă se găsesc valori bazale medii de 1–2 mg/ml, ce pot creşte de 50 de ori şi mai mult, în cazul secreţiei de necesitate sau chiar al insuficienţei tiroidiene.

Dozarea TSH hipofizar se poate face fie biologic, în funcţie de creşterea ponderală a ţesutului tiroidian, fixarea iodului plasmatic sau eliberarea iodului hormonal, fie radioimunologic, cu ajutorul unui antiser specific.

Din punct de vedere chimic, TSH este o glicoproteină cu greutate moleculară de 25 000 de daltoni, prevăzută cu proprietăţi antigenice. În structura sa intră două subunităţi inegale, din care una se aseamănă cu LH.

Rolul fiziologic al TSH constă în stimularea sintezei şi secreţiei de hormoni tiroidieni. Efectele sale primare asigură dezvoltarea şi funcţia secretoare a glandei tiroide. La acestea se adaugă acţiunile secundare produse de hormonii tiroidieni, lansaţi în circulaţie sub influenţa tireostimulinei hipofizare. Hipersecreţia de TSH determină hipertrofia glandei tiroide (guşă), iar lipsa sa este urmată de atrofie glandulară.

Administrarea de TSH la animalul normal sau hipofizectomizat determină:

– creşterea debitului sanguin, a consumului de oxigen şi glucozei în tiroidă;

– hiperplazia tiroidei, obiectivată prin creşterea de volum şi în greutate a glandei şi modificările histologice ale celulelor şi veziculelor tiroidiene;

Iodul deţinând un rol capital în fiziologia glandei tiroide, TSH creşte în primul rând concentraţia acestuia în coloidul vezicular de la 25 până la 350 de ori. Intensificarea procesului de concentrare se datoreşte activării pompei membranare de iod.

Cea de a doua acţiune a TSH priveşte proteoliza tireoglobulinei din coloidul vezicular, în vederea eliberării de tirozină. În continuare este stimulată sinteza de tiroxină prin iodarea succesivă a tirozinei şi eliberarea hormonilor tiroidieni din coloidul vezicular.

Între diferitele efecte ale TSH există un decalaj, reprezentat mai întâi de stimularea secreţiei şi apoi a iodocaptării şi sintezei hormonale. În timp ce secreţia de hormoni tiroidieni apare precoce, atingând valori maxime în primele 2–3 ore de la administrarea TSH, captarea iodului creşte de abia în următoarele 24 de ore.

În afara acestor efecte tiroidiene, TSH posedă şi o acţiune extratiroidiană, care se exercită asupra ţesutului adipos în sens lipolitic, în vederea eliberării de acizi graşi liberi.

Atât efectele tiroidiene, cât şi acţiunea lipolitică sunt consecinţa activării adenilat ciclazei membranare şi formării de cAMP, ca mesager biochimic la nivel intracelular. Prin intermediul acestuia, TSH îşi continuă acţiunea, deşi este inactivat în 30–40 de minute.

Activitatea TSH hipofizar este dublată mai ales la hipertiroidieni de cea a LATS (factor stimulator tiroidian cu acţiune de lungă durată). Acesta are origine extrahipofizară probabil limfocitară, întrucât se găseşte în sângele animalelor hipofizectomizate. La om prezintă mai mult interes fiziopatologic decât fiziologic, sugerând posibilitatea unor hipertiroidii de cauză extrahipofizară.

Reglarea secreţiei de TSH se realizează pe cale neuro-umorală prin aceleaşi relaţii de *feed-back* negativ şi pozitiv, cu participarea, de data aceasta, a hormonilor tiroidieni.

Excesul de tiroxină sau triiodotironină în circulaţie determină inhibarea secreţiei de TSH, iar deficitul secretor de hormoni tiroidieni provoacă creşterea eliberării de tireostimulină hipofizară. Pe plan histologic, administrarea prelungită de tiroxină, reducând secreţia de TSH hipofizar, realizează aspectul tiroidian de repaus. La rândul său, tiroidectomia este urmată de hipertrofia şi hiperplazia celulelor tireotrope adenohipofizare, însoţită de creşterea TSH sanguin. La subiecţii supuşi unui regim carenţat în iod, tiroida se hipertrofiază compensator în lipsa materiei prime indispensabile sintezei de hormoni tiroidieni, ducând la apariţia guşei cu hipersecreţie de TSH. Aceste fapte de observaţie clinico-experimentală demonstrează că sinteza şi secreţia de TSH depind într-adevăr de concentraţia plasmatică a hormonilor tiroidieni.

În afara informaţiilor specifice tiroidiene, secreţia de TSH este reglată de numeroşi alţi factori nespecifici, atât extero-, cât şi interoceptivi. Ca exemple pot fi date variaţiile de temperatură, agresiunile nociceptive, stările psiho-emoţionale, diversele etape ale vieţii genitale etc. Participarea tiroidiană la lupta contra frigului, de exemplu, este cunoscută. Stimularea glandei tiroide produsă de frig sau alt factor de stres nu mai apare la animalul hipofizectomizat, datorită suprimării secreţiei de TSH hipofizar. Creşterea glandei tiroide în timpul ovulaţiei se datoreşte, de asemenea, descărcărilor mai mari de TSH, paralel cu hipersecreţia de LH. La baza acestor variaţii ale secreţiei de TSH stă nu numai sensibilitatea deosebită a celulelor tireotrope adenohipofizare, ci şi prezenţa unor receptori hipotalamici. Excitarea electrică a unor puncte din hipotalamusul anterior provoacă creşterea descărcărilor de TSH din hipofiză şi fenomene de activare tiroidiană, în timp ce distrugerea lor prin electroliză produce reacţii hipofizo-tiroidiene inverse.

Zona hipofizotropă hipotalamică care controlează secreţia de TSH găsindu-se în imediata vecinătate a celei de reglare şi control al ACTH, informaţiile umorale şi nervoase (intero- şi exteroceptive) care ajung la acest nivel antrenează secreţia ambilor hormoni hipofizari la reacţiile de adaptare şi apărare contra diverşilor factori de stres. Ca şi pentru ACTH, legăturile între hipotalamus şi hipofiza anterioară sunt asigurate pe cale umorală.

Factorul neurohormonal hipotalamic cu rol trofic şi secretor asupra celulelor tireotrope hipofizare a fost denumit tireoliberină, sau TRF *(thyreotrop releasing factor)*.

Folosind aproximativ 200 000 de hipotalamusuri de oaie, Guillemin şi colab. (1969) au izbutit să izoleze câteva miligrame de TRF, în vederea stabilirii structurii sale chimice. În prezent se ştie că TRF este un tripeptid format din acid piroglutamic, histidină şi prolină. Sinteza sa a dus la introducerea testului de explorare a funcţiei tireotrope hipofizare cu TRF. După 200 mg de neurohormon, secreţia de TSH creşte, în funcţie de capacitatea secretoare normală sau alterată a hipofizei anterioare.

Reglarea şi adaptarea secreţiei de TSH se realizează, deci, pe cale dublă nervoasă şi umorală, atât prin acţiune directă, (hipofizară) şi indirectă (hipotalamică) a hormonilor tiroidieni, cât şi prin mecanismul neuro-reflex al stimulării complexului hipotalamo-hipofizar.

13.1.3.5. Hormonii gonadotropi

Hormonii gonadotropi, descoperiţi de Ascheim şi Zondek în 1925, au fost discutaţi de la început prin prisma existenţei a două fracţii active atât la bărbat, cât şi la femeie.

Dualitatea structurală şi funcţională a celulelor gonadotrope hipofizare asigură atât dezvoltarea organelor genitale masculine şi feminine, cât şi apariţia caracterelor sexuale secundare.

La femeie, prima fracţie favorizează dezvoltarea şi maturaţia foliculului ovarian, iar cea de a doua este responsabilă de ruptura şi transformarea sa în corpul galben. La bărbat, dualitatea secretoare a hipofizei controlează spermatogeneza, pe de o parte, şi maturaţia glandei interstiţiale, pe de alta.

Cele două fracţii sunt hormonul foliculostimulant (FSH, foliculostimulina) şi hormonul luteinizant (LH), sau hormonul de stimulare a celulelor interstiţiale (ICSH).

Activitatea secretorie de gonadotrofine a celulelor bazofile hipofizare începe la 8–9 ani şi devine maximă la 13–14 ani, odată cu instalarea pubertăţii. La animale, aceasta este intermitentă, atingând valori maxime în perioada rutului şi minime sau nedozabile în afara lui.

La om, secreţia de gonadotrofine apare continuă în cazul bărbatului şi variabilă la femeie în funcţie de fazele ciclului estral, de la pubertate şi până la instalarea menopauzei.

Din punct de vedere chimic, gonadotrofinele hipofizare au structură glicoproteică, cu greutate moleculară diferită de 30 000 pentru FSH şi de 26 000 în cazul LH.

Dozarea activităţii lor se poate face cu metode biologice în funcţie de creşterea ovarului, testiculului sau prostatei la animalul hipofizectomizat, ori radioimunologic, folosind după caz fie ser anti-FSH, fie ser anti-LH. Conţinutul hipofizei în gonadotrofine este sensibil egal la bărbat şi la femeie şi nu depăşeşte câteva zeci de micrograme. Concentraţia plasmatică a acestora prezintă mari variaţii, mai ales la femeie în timpul ciclului estral.

Proprietăţile biologice ale FSH şi LH constau în acţiunea sinergică asupra gonadelor femele şi mascule, prevăzute cu receptori specifici pentru cei doi hormoni hipofizari. Sinergia funcţională realizată diferă în funcţie de sex.

a) La femei, FSH stimulează creşterea ovarului în greutate, dublată de dezvoltarea şi maturaţia foliculară. Aceasta are loc lunar în prima parte a ciclului şi constă în dezvoltarea de regulă a unui singur folicul, constituit din ovul, cavitate centrală şi lichid folicular. Excesul de FSH poate induce maturarea a doi sau mai mulţi foliculi, predispunând la superfetaţie în caz de fecundare. FSH nu este însă suficient pentru a duce maturaţia la termen şi a realiza ruptura foliculului matur, denumită ovulaţie. Ponta ovulară necesită participarea ambelor gonadostimuline hipofizare. Inversarea raportului FSH/LH în favoarea celui din urmă contribuie la producerea ovulaţiei în ziua a 14-a a ciclului estral şi la transformarea celulelor tecale din jurul craterului folicular restant în corp galben secretor de progesteron. La rândul său, LH nu acţionează decât asupra ovarului în prealabil pregătit de FSH. Animalele imunizate contra FSH nu sunt capabile de maturaţie şi ovulaţie în prezenţa anticorpilor anti-FSH. În lipsa FSH, acţiunea LH apare limitată la celulele interstiţiale ale ovarului, similare cu celulele Leydig din testicul, secretoare de hormoni androgeni.

La femela hipofizectomizată, administrarea de FSH determină maturaţia incompletă a foliculului ovarian. Acesta nu secretă estrogeni şi nici nu prezintă fenomenul de ovulaţie. Adaosul de LH finalizează cele două procese foliculare, ca urmare a acţiunii sinergice cu FSH asupra foliculului în curs de maturare.

În afara acestor acţiuni primare de la nivelul ovarului, reprezentate de maturaţia lunară a unui folicul, expulzia şi transformarea sa în corp galben, gonadotrofinele hipofizare provoacă o serie de modificări ale mucoasei uterine şi vaginale determinate de hormonii ovarieni (estrogeni şi progesteron).

Ansamblul acestor modificări utero-vaginale constituie ciclul estral, produs de fenomenele secretoare ciclice ovariene, guvernate la rândul lor de cele două gonadostimuline hipofizare. În timpul unui ciclu estral lunar, concentraţia sanguină a FSH atinge valori maxime de 10–15 mU/ml în primele 14 zile, pentru a scădea considerabil în faza a doua a ciclului. În schimb, LH creşte de la 2–5 mU/ml la începutul ciclului, la 60–80 mU/ml în timpul ovulaţiei şi ulterior, în faza a doua a acestuia.

b) La bărbat, FSH creşte volumul testicular ca urmare a stimulării procesului de dezvoltare a tubilor seminiferi. Primele stadii ale spermatogenezei sunt activate, fără afectarea numărului de spermatogonii, care necesită şi participarea hormonilor testiculari. Aceştia acţionează sinergic cu FSH asupra celulelor Sertoli, activând spermatogeneza finală şi formarea de spermatozoizi. Spre deosebire de FSH, care activează numai linia seminală, LH stimulează îndeosebi celulele testiculare interstiţiale (celulele Leydig), secretoare de androgeni. Pentru acest motiv, LH se mai numeşte şi ICSH *(interstitial cell stimulating hormone* – hormonul stimulator al celulelor interstiţiale). Prin acţiunea indirectă a hormonilor androgeni, ICSH hipofizar stimulează dezvoltarea organelor genitale masculine şi caracterele sexuale secundare. În prezenţa FSH, acesta desăvârşeşte spermatogeneza, favorizând formarea spermatozoizilor la animalul hipofizectomizat.

Reglarea secreţiei de gonadotrofine hipofizare este mai complexă decât a celorlalţi hormoni adenohipofizari, datorită particularităţilor morfo-funcţionale ale gonadelor masculine şi feminine. La bărbat, capacitatea de reproducere este continuă de la pubertate până la declinul lent al perioadei de senescenţă. La femeie, din contră, activitatea genitală se caracterizează prin succesiunea regulată a ciclurilor ovariene de la pubertate până la menopauză, dublate de modificări uterine corespunzătoare şi întrerupte numai în caz de gestaţie.

Aceste particularităţi fac necesară intervenţia, mai ales la femeie, a unor mecanisme nervoase şi umorale fine în procesul de autoreglare a secreţiei variabile de FSH, pe de o parte, şi LH, pe de alta.

Primul şi cel mai important factor de reglare şi control al secreţiei de gonadotrofine hipofizare este reprezentat de hormonii secretaţi de glandele sexuale. Lipsa lor din circulaţie la animalele castrate determină creşterea conţinutului în FSH şi LH al adenohipofizei atât la femelă, cât şi la mascul. Această creştere se însoţeşte de hipersecreţia şi concentraţii plasmatice ridicate atât de FSH, cât şi de LH. De altfel, odată cu instalarea menopauzei la femeie şi întreruperea secreţiei ovariene, plasma şi urina prezintă valori mai mari de gonadotrofine.

Excesul de hormoni ovarieni sau testiculari provoacă efecte inverse, de frenare a secreţiei de gonadostimuline hipofizare. Tratamentul cronic cu estrogeni reduce conţinutul plasmei în cele două gonadotrofine atât la femeie, cât şi la bărbat. Progesteronul, deşi acţionează în acelaşi sens, inhibă mai ales secreţia de LH. Testosteronul, de asemenea, reduce mai mult secreţia de LH decât de FSH.

Ca şi în cazul celorlalte stimuline hipofizare, concentraţia plasmatică a hormonilor secretaţi de glandele-ţintă (ovare sau testicul) controlează secreţia de gonadotrofine prin reacţii de *feed-back*, negativ şi pozitiv. Variaţiile estrogenilor, progesteronului şi testosteronului din sânge constituie informaţia care induce creşterea sau scăderea secreţiei de gonadostimuline hipofizare.

În afara factorilor hormonali menţionaţi, alte informaţii din mediul intern şi extern concură la asigurarea caracterului adaptativ al secreţiei de FSH şi LH.

Dintre acestea fac parte lumina, stimulii exteroceptivi mecanici, mirosul, temperatura, deficitele alimentare şi factorii psihici. Lumina, de exemplu, este unul din principalii factori externi care imprimă la păsări caracterul sezonier al ovulaţiei, ca urmare a secreţiei crescute de FSH.

La om, influenţa luminii este minoră. Singurul fapt demn de semnalat pare a fi vârsta medie a pubertăţii, mai joasă la populaţia din zonele tropicale însorite decât la cea din ţările nordice. La rândul lor, stimulii exteroceptivi mecanici, cu punct de plecare de la nivelul mucoasei vulvo-vaginale, produc descărcare de LH şi ovulaţie la iepuroaică şi pisică. Nu este exclus ca un astfel de mecanism să favorizeze ovulaţia şi la femeie în cursul sau în urma contactului sexual.

Olfacţia contribuie, de asemenea, la reglarea secreţiei de gonadotrofine hipofizare în scara animală. La unele mamifere, femela în estru emite un miros caracteristic care atrage masculul.

Dintre factorii ambianţi, temperatura joasă, captivitatea şi stresurile psihice negative influenţează substanţial secreţia hipofizară de gonadostimuline şi, prin intermediul acestora, funcţia de reproducere.

Recepţia diverselor informaţii nervoase şi umorale are loc la nivelul hipotalamusului, care, după cum se ştie, îndeplineşte rolul unei veritabile mase de comandă asupra secreţiei hipofizare. Receptivitatea hipotalamică variază în funcţie de impregnaţia cu hormoni sexuali. Activitatea electrică a hipotalamusului anterior este profund modificată de hormonii estrogeni. Proporţia de neuroni activaţi de un stimul olfactiv se dublează la şobolancă în timpul perioadei estrale. Dacă secreţia bazală de gonadotrofine este sub controlul hipotalamusului mijlociu, cea de necesitate depinde de integritatea morfo-chimică a ariilor supra- şi suboptice din hipotalamusul anterior. Prima acţionează în sens activator asupra secreţiei bazale, iar cea de a doua exercită efecte inhibitoare.

Controlul hipotalamic al secreţiei de gonadotrofine hipofizare se realizează cu ajutorul unui factor neurohormonal de eliberare a FSH şi LH, denumit gonadoliberină, sintetizat la nivelul eminenţei mediane. Plecând de la faptul că extractele hipotalamice provoacă descărcare de FSH şi LH, Schally şi colab. (1971)

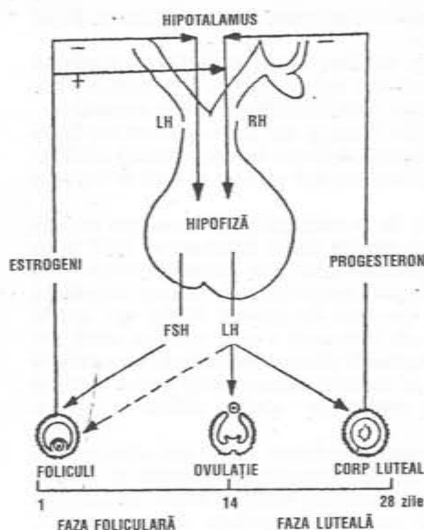


Fig. 13.11. Reglarea secreției de gonadotrofine hipofizare de către hormonii gonadali feminini.

au izolat din 165 000 de hipotalamusuri de porc un decapeptid care, injectat în carotidă, provoacă eliberare de gonadotrofine hipofizare.

Peptidul respectiv, stimulând sinteza și secreția ambelor gonadotrofine atât *in vitro*, cât și *in vivo*, se utilizează în practica clinică la explorarea funcțională a complexului hipotalamo-hipofizo-gonadal. Răspunsul secretor predominant de FSH sau LH depinde de „prepararea" adenohipofizei de către hormonii sexuali. Excesul de estrogoni crește efectul factorului hipotalamic de eliberare asupra secreției de LH, concomitent cu inhibarea de FSH și invers, în cazul progesteronului (fig. 13.11).

Întreruperea legăturilor vasculare dintre hipotalamus și adenohipofiză este urmată de suprimarea sau reducerea considerabilă a secreției de gonadotrofine. În prezent se admite că hormonii sexuali controlează și reglează secreția de FSH și LH atât pe cale directă hipofizară, cât și indirectă hipotalamică. Complexul hipotalamo-hipofizar implicat în reglarea secreției de gonadotrofine îndeplinește rol de *gonadostat*, ce funcționează după un program cu determinarea genetică, modulat și adaptat la necesitățile funcției de reproducere de către secreția glandelor sexuale și aferențele senzoriale extero- și interoceptive.

Gonadotrofinele corionice de origine placentară, fiind eliberate în timpul sarcinii în vederea asigurării proceselor de diferențiere și dezvoltare a organelor genitale la făt, vor fi discutate odată cu fiziologia gonadelor.

13.1.3.6. **Prolactina**

Prolactina (PRL, hormonul mamotrop sau lactogen) a fost mult timp asimilată cu hormonul somatotrop, care posedă și proprietăți lactogene.

Cercetările din ultimele decenii au precizat că, întrucât lactația este prezentă la femeile cu nanism hipofizar (fără hormon somatotrop), adenohipofiza posedă un hormon cu activitate specifică asupra glandei mamare și secreției lactate. Acesta a fost izolat de Hwang în 1972, stabilindu-i-se structura chimică și proprietățile biologice. Este un polipeptid cu greutate moleculară de 23 000, format din 196 aminoacizi, asemănător din punct de vedere structural cu hormonul de creștere. A fost denumit impropriu hormon luteotrop, datorită faptului că stimulează dezvoltarea și activitatea secretorie a corpului galben *(corpus luteum)* la unele specii, cum este cazul rozătoarelor. La om, prolactina îndeplinește însă exclusiv rol de hormon al lactației. Împreună cu oxitocina asigură secreția lactată în timpul perioadei de alăptare.

Concentrația plasmatică a prolactinei crește progresiv din luna a III-a de sarcină, atingând valori maxime în timpul lactației, pentru a involua și reveni la normal odată cu intrarea glandelor mamare în stare de repaus. Cu ajutorul metodelor biologice (stimularea secreției lactate la cobai, hipertrofia gușei de porumbel) și mai ales radioimunologice, s-a precizat că atât la bărbat, cât și la femeia negravidă, prolactina atinge doar 7 mg/ml de plasmă. În timpul sarcinii și alăptării se constată creșteri marcate de până la 200–250 mg/ml. La femeia care nu alăptează, secreția de prolactină scade rapid după naștere. În timpul alăptării, prolactina inhibă secreția ovariană, întrerupând ciclul ovarian.

Acțiunile sale mamotrope se exercită numai pe glanda mamară maturată cu ajutorul hormonilor ovarieni. La animalele impubere sau castrate înaintea maturației pubertare, hormonul este inactiv.

Efectul mamotrop apare incomplet în afara gestației, devenind complet numai în condițiile acțiunii prealabile a estrogenilor și progesteronului, care inundă organismul gravidei. La mascul, prolactina este activă nu numai asupra glandei mamare tratate cu hormoni ovarieni, ci și asupra organelor genitale. Hormonii gonadali îndeplinesc rol preparativ la nivelul glandei mamare și sferei genitale, asupra căreia acționează sinergic cu prolactina. Sensibilizând veziculele seminale la stimulii nervoși simpatici, prolactina contribuie la actul reflex al ejaculării.

Cât privește efectele proprii ale prolactinei, acestea constau în proliferarea epiteliului mamar, dezvoltarea canalelor galactofore, stimularea și întreținerea secreției lactate. Acțiunea lactogenă este mai puternică după expulzia fătului, odată cu scăderea estrogenilor de origine placentară din plasmă. La acestea contribuie și sinergismul cu ACTH, a cărui descărcare crește datorită stresului de expulzie a fătului.

Reglarea secreției de prolactină se realizează predominant pe cale reflexă, ca și în cazul oxitocinei, factorul declanșator fiind mai întâi excitația mecanică a sferei genitale din timpul travaliului și, ulterior, a regiunii mamelonare, produsă de sucțiune. Indiferent de natura informațiilor care declanșează și întrețin secreția de prolactină, acestea antrenează veriga hipofizară prin intermediul hipotalamusului. Contrar hipofizectomiei care întrerupe secreția lactată, leziunile hipotalamice nu o afectează semnificativ. Pe această bază s-a făcut presupunerea intervenției hipotalamusului în sens inhibitor asupra formării și eliberării de prolactină. Și, într-adevăr, extractele hipotalamice s-au dovedit a avea o acțiune inhibitoare atât *in vitro*, cât și *in vivo*, sugerând existența în hipotalamus a unui factor umoral frenator al secreției de prolactină. Acest *prolactin inhibitoring factor* (PIF) eliberat de hipotalamus este dopamina. În sens activator pare să acționeze factorul eliberator al tireotrofinei (TRH). Rolul său fiziologic în reglarea secreției de prolactină este insuficient cunoscut.

13.1.3.7. **Hormonul melanotrop**

Hormonul melanotrop (melanocitostimulator, MSH) este produsul de secreție a lobului intermediar, bine individualizat doar la vertebratele inferioare (pești, batracieni). La mamifere, și îndeosebi la om, acesta face parte integrantă din hipofiza anterioară. MSH a fost izolat în 1955 de Lerner și Lee din hipofiza de porc, identificându-se ulterior două fracții polipeptidice, denumite alfa-MSH și beta-MSH.

Prima fracție (alfa-MSH) este un tridecapeptid identic cu primii 13 aminoacizi ai moleculei de ACTH. Ea își păstrează aceeași structură și secvență a aminoacizilor, indiferent de specie (porc, bou, maimuță, om). Cea de a doua fracție (beta-MSH), dimpotrivă, are 22 de aminoacizi la om și 18 aminoacizi la porc, cal, bou și maimuță. Ambele fracții conțin 7 aminoacizi comuni, dispuși în aceeași ordine ca în molecula de ACTH.

Dozarea lor se face fie biologic pe broasca hipofizectomizată, în funcție de gradul de dispersie a celulelor melanofore, fie radioimunologic.

Acțiunile biologice ale celor două tipuri de MSH sunt, în general, mai puternice la vertebratele inferioare decât la mamifere. La broască, de exemplu, hipofizectomia provoacă albirea pielii, iar administrarea MSH sau a unui extract hipofizar induce reacții inverse, de hiperpigmentare a tegumentelor. Fenomenul de pigmentare se datorește dispersiei granulelor brune (melanozomi) conținătoare de melanină în citoplasmă și apare mai evident la animalul hipofizectomizat sau expus la lumină cu pielea decolorată.

La mamifere, efectele MSH sunt mai slabe și limitate la creșterea conținutului în melanină a melanocitelor. Ele au fost considerate, de altfel, ca un vestigiu evolutiv al proprietăților melanotrope, importante pentru reacțiile cutanate de camuflare și adaptare la mediu a animalelor inferioare.

La baza proprietăților melanocitostimulatoare ale MSH stă creșterea activității tirozin hidroxilazei, care oxidează tirozina transformând-o în dihidroxifenilalanină (DOPA), precursor al melaninei.

În afara creșterii și dispersiei stocului de melanină de la nivelul melanozomilor intracitoplasmatici din piele și mucoase, MSH stimulează steroidogeneza corticosuprarenală. Această acțiune, deși este de 10–20 de ori mai slabă decât a ACTH, constituie o nouă dovadă a similitudinii structurale și funcționale dintre MSH și ACTH.

Reglarea secreției de MSH se realizează predominant pe cale nervoasă, cu participarea unor receptori hipotalamici și a unui factor eliberator specific de natură peptidică. Prin intermediul acestuia

acționează atât stimulii neuro-reflecși sosiți din mediul înconjurător (lumină, temperatură etc.), cât și conținutul în MSH al plasmei sanguine. În lipsa unui organ-țintă secretor, modularea sintezei și eliberării neurohormonului hipotalamic de către MSH hipofizar se produce prin reacții de *feed-back* negativ și pozitiv scurt.

13.1.4. HORMONII RETROHIPOFIZARI

Semnalând efectele hipertensive ale unui extract hipofizar, Oliver și Schäffer (1895) au deschis calea cercetărilor privind hormonii lobului posterior al hipofizei. Principiul activ responsabil de acțiunea presoare a extractului a fost denumit *vasopresină*. Ulterior, Farini (1913) a stabilit că același factor hormonal posedă și proprietăți antidiuretice. Dale (1906), pe de altă parte, a precizat că în extractele de hipofiză posterioară se găsește un al doilea factor activ, prevăzut cu efecte oxitocice de stimulare a contracțiilor uterine, căruia i-a dat numele de *oxitocină*.

Cei doi hormoni retrohipofizari au structură chimică asemănătoare, fiind polipeptizi cu 9 aminoacizi în lanț, sintetizați de Du Vigneau și colab. încă din 1953. Locul de formare a vasopresinei și oxitocinei nu este la nivelul țesutului glandular propriu-zis, ca în cazul hormonilor adenohipofizari, ci în nucleii supraoptic și paraventricular din hipotalamusul anterior. De la acest nivel, neurohormonii retrohipofizari se deplasează sub formă de material neurosecretor de-a lungul tractusului hipotalamo-hipofizar, pentru a fi doar depozitați în hipofiza posterioară.

În favoarea unității morfo-funcționale a complexului hipotalamo-retrohipofizar vin următoarele argumente experimentale:

- colorația Gomori specifică neurosecreției hipotalamice apare evidentă nu numai la nivelul nucleilor supraoptic și paraventricular, ci și în fibrele nervoase ale tractusului hipotalamo-hipofizar și terminațiile acestora din jurul capilarelor hipofizei posterioare (corpusculii Herring);
- hipofizectomia provoacă doar o poliurie tranzitorie, întrucât nucleii hipotalamici își continuă activitatea secretorie;
- leziunile distructive ale nucleilor supraoptic și paraventricular sunt, dimpotrivă, urmate de fenomene de diabet insipid definitiv;
- există o sușă de șobolani (Brattleboro) cu diabet insipid ereditar permanent, cauzat de alterări structurale congenitale ale nucleului supraoptic;
- extractele de hipotalamus anterior posedă o activitate antidiuretică evidentă;
- utilizarea cisteinei marcate cu ^{35}S evidențiază sinteza vasopresinei și oxitocinei în hipotalamus;
- secționarea tijei pituitare este urmată de acumularea materialului neurosecretor în segmentul proximal al acesteia. Hipotalamusul anterior conține neuroni secretori specifici pentru cei doi hormoni retrohipofizari. În timp ce nucleul supraoptic este locul de sinteză și secreție a hormonului antidiuretic, nucleul paraventricular sintetizează aproape exclusiv oxitocină.

13.1.4.1. Hormonul antidiuretic

Hormonul antidiuretic (ADH, vasopresină) este un nonapeptid prevăzut cu o punte disulfidică, între aminoacizii 1–6, dispusă sub forma unei bucle, a cărei rupere cu tioglicolat duce la dispariția acțiunilor biologice ale polipeptidului. Compoziția sa chimică nu este identică, ci diferă la unele specii. La mamifere, inclusiv omul, ADH este o arginin-8-vasopresină (vasopresină cu arginina în poziția 8). Excepție fac doar suidele (porcul, hipopotamul) al căror hormon antidiuretic conține lizină în locul argininei (lizin-8-vasopresină).

La celelalte vertebrate (amfibieni, păsări etc.), ADH este arginin-vasotocina. În toate cazurile, ponderea moleculară variază în jurul a 1 000 de daltoni. Cantitatea de ADH prezentă în hipofiza posterioară umană este suficient de mare, variind în jurul a 10 000–15 000 mU. Hormonul apare în cea mai mare parte legat de un suport proteic, denumit neurofizină, în materialul neurosecretor deplasat din hipotalamus în

hipofiză, de care se desface în momentul eliberării. S-au identificat două neurofizine pentru fiecare din cei doi hormoni retrohipofizari, cu greutate moleculară de 10 000.

Dozarea hormonului antidiuretic se poate face fie biologic, urmărind diureza la șobolan sau transportul de apă prin vezica de broască, fie radioimunologic, cu ajutorul unui antiser specific. Din cauza greutății moleculare mici, ADH prezintă însă proprietăți antigenice slabe, făcând dificilă prepararea antiserului.

Pe plan fiziologic, ADH exercită două acțiuni principale. Prima și cea mai importantă are loc la nivelul tubilor renali și privește resorbția apei. ADH intensifică reabsorbția apei din tubii distali și colectori, participând la procesul de concentrare a urinei. Efectul antidiuretic este mai puternic pe fond de încărcare apoasă, decât în condiții de restricție hidrică.

Antidiureza este în general rapidă, dar de scurtă durată. Ea se realizează prin mecanismul creșterii permeabilității tubulare de către cAMP rezultat din activarea adenilat cilazei membranare. ADH crește porozitatea, mai ales a polului apical al celulelor tubulare, impermeabile sau puțin permeabile la apă. Polul bazal fiind permeabil permite stabilirea echilibrului osmotic celular cu mediul intern. În prezența hormonului antidiuretic, crescând și permeabilitatea membranei apicale, apa trece din lumenul tubular spre spațiile interstițiale, a căror osmolaritate apare cu atât mai mare, cu cât interesează o zonă medulară renală mai profundă. Deplasarea apei din lumenul tubilor distali și colectori în plasma peritubulară, favorizată de creșterea permeabilității polului bazal al celulelor epiteliale, se datorește permeabilității polului apical al celulelor epiteliale, difuziunii activate de către ADH, cu participarea adenilat ciclazei ca receptor membranar și a cAMP ca mesager biochimic intracelular.

ADH și cAMP au, de altfel, acțiuni comparabile atât asupra transferului de apă prin tubul colector izolat de iepure, cât și asupra antidiurezei la om. La rândul său, intensificarea secreției de hormon antidiuretic produsă de deshidratare se însoțește de creșterea considerabilă a cAMP în rinichi. La realizarea modificărilor enzimo-chimice de permeabilitate membranară participă aquaporinele. (Vezi capitolul 2, Amine biogene.)

La rândul său, ADH posedă proprietăți vasoconstrictoare și hipertensive, cu durată de 10–15 minute după administrarea intravenoasă unică. Cum aceste efecte apar la doze superioare celor antidiuretice, semnificația lor este mai mult farmacologică decât fiziologică.

Dintre acțiunile secundare fac parte facilitarea absorbției intestinale și reducerea perspirației insensibile. La amfibieni, atât ADH, cât mai ales omologul acestuia, arginin-vasotocina, cresc debitul de trecere a apei și ionilor prin piele și vezica urinară, care se comportă similar epiteliului tubular renal al mamiferelor.

Reglarea secreției de ADH este asigurată de osmolaritatea plasmei, care depinde de gradul de hidratare sau deshidratare a organismului. La omul normal hidratat, cu presiunea osmotică a plasmei de 310 mOsm, se găsesc cantități mici, de sub 1 mU pe ml plasmă. Acestea variază în limite largi, în funcție de gradul de stimulare a osmoreceptorilor Verney din imediata vecinătate a nucleului supraoptic din hipotalamusul anterior.

Hidropenia, determinând deshidratare și hiperosmoză, provoacă excitarea osmoreceptorilor hipotalamici și eliberare de ADH, urmată de efecte antidiuretice compensatoare, în vederea reținerii apei și restabilirii echilibrului hidric. Creșterea presiunii osmotice doar cu câțiva miliosmoli este suficientă pentru a produce antidiureză în mai puțin de 1 minut. Hipoosmoza provoacă efecte inverse, de inhibare a secreției de ADH.

Răspunsul antidiuretic presupune integritatea complexului hipotalamo-hipofizar. În timp ce stimularea directă a retrohipofizei nu provoacă antidiureză, injectarea în hipotalamusul anterior a unei soluții hipertone de NaCl determină descărcări electrice în nucleul supraoptic și eliberare de ADH. Distrugerea hipotalamusului, din contră, suprimă secreția de ADH, ducând la instalarea diabetului insipid.

Prin modificările echilibrului hidric, ADH participă la reglarea volumului sanguin. Creșterea volumului plasmatic, de exemplu, ca și hipoosmoza reduc secreția de ADH, favorizând diureza. Efectul inhibitor al hipovolemiei se realizează cu participarea voloreceptorilor din auriculul stâng, a căror distensie deprimă eliberarea de ADH. Contrar hipervolemiei, scăderea volumului sanguin în hemoragie crește secreția de ADH, pentru a reduce la minimum pierderile de apă pe cale renală.

Activitatea secretorie a complexului supraoptico-retrohipofizar se găsește atât sub controlul umoral al osmolarității mediului intern, cât și sub influența stimulilor nespecifici de tipul durerii, emoțiilor, luminii, efortului, suptului etc. Aceștia intensifică eliberarea de ADH pe cale neuro-reflexă. Temperaturile joase și alcoolul exercită efecte inverse de tip inhibitor, inducând poliurie.

13.1.4.2. Oxitocina

Oxitocina, deşi are structură nonapeptidică foarte apropiată de a hormonului antidiuretic, posedă proprietăţi biologice diferite. Singura deosebire structurală între cei doi hormoni retrohipofizari este prezenţa în cazul oxitocinei a leucinei în locul argininei în poziţia 8 şi a izoleucinei în locul fenilalaninei din poziţia 3. Formată în nucleul paraventricular din hipotalamusul anterior, oxitocina se găseşte depozitată, ca şi ADH, în retrohipofiză sub formă liberă sau cuplată cu o neurofizină specifică în materialul neurosecretor.

Contrar vasopresinei, efectele oxitocinei se exercită asupra uterului şi glandei mamare, acţiunea antidiuretică fiind neglijabilă.

Stimularea musculaturii uterine apare evidentă atât *in vivo*, cât şi *in vitro* şi variază în funcţie de specie şi starea funcţională a muşchiului. Slab în afara gestaţiei, răspunsul contractil creşte progresiv în timpul sarcinii, devenind maxim la termen, datorită impregnării cu estrogeni şi mai ales progesteron. Modificând potenţialul de membrană al fibrei uterine, oxitocina măreşte sensibilitatea uterului gravid la stimulii intrinseci. Ca urmare a creşterii excitabilităţii, automatismul muşchiului uterin şi propagarea undei de excitaţie apar stimulate.

Cea de a doua acţiune principală a oxitocinei are loc la nivelul glandei mamare şi constă în declanşarea secreţiei lactate. Contractând elementele mio-epiteliale ale canalelor galactofore, preparate în prealabil de hormonii ovarieni şi prolactină, oxitocina stimulează ejecţia de lapte, sinergismul cu prolactina fiind indispensabil lactaţiei normale.

Pentru ca glanda mamară să asigure secreţia lactată normală în perioada de alăptare, este necesar să se dezvolte corespunzător în timpul sarcinii sub influenţa hormonilor estrogeni şi progestativi, iar ulterior hipofiza să debiteze cantităţi suficiente de prolactină şi oxitocină, în vederea întreţinerii activităţii sale secretorii la un nivel suficient de ridicat.

În timpul sarcinii, oxitocina având perioadă de înjumătăţire scurtă (3 minute), este inactivată rapid de o oxitocinază plasmatică. Odată cu ajungerea sarcinii la termen, activitatea oxitocinazei se prăbuşeşte, permiţând oxitocinei să acţioneze maximal asupra muşchiului uterin gravid.

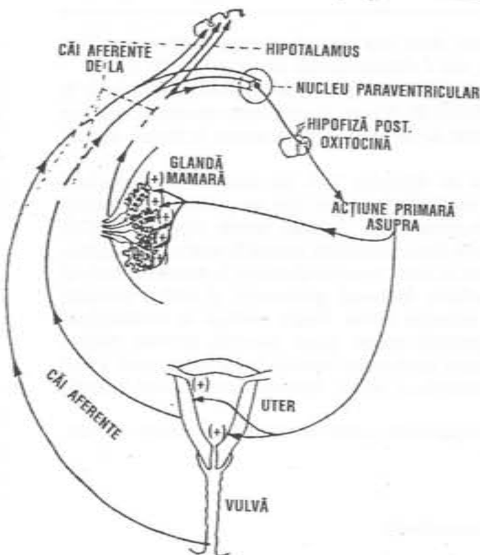


Fig. 13.12. Reglarea neuro-reflexă a secreţiei de oxitocină.

Stimularea secreţiei de oxitocină se realizează pe cale predominant neuro-reflexă. Excitantul fiziologic este reprezentat de aferenţele senzoriale plecate fie de la nivelul tractului genital în timpul travaliului, fie din zona mamelonară în perioada de alăptare (fig. 13.12).

Sucţiunea şi evacuarea canalelor galactofore apar strict necesare declanşării şi întreţinerii secreţiei de oxitocină prin nucleul paraventricular, a cărui activitate electrică creşte în timpul alăptării. Leziunile hipotalamice sau ale tijei pituitare deprimă atât travaliul, cât şi ejecţia de lapte. Administrarea de oxitocină în astfel de cazuri restabileşte ambele funcţii. Ţipătul nou-născutului, mirosul şi simpla vedere a acestuia favorizează, de asemenea, secreţia lactată. Reglarea reflexă rămâne însă mecanismul de bază al adaptării secreţiei de oxitocină la necesităţile expulziei fătului din cavitatea uterină şi alăptării sale în primele luni de viaţă extrauterină. Întreruperea actului de sucţiune duce în scurt timp la dispariţia secreţiei lactate, ca urmare a deficitului secretor de prolactină şi oxitocină.

În afara sarcinii, oxitocina participă prin receptorii de la nivelul ovarelor şi mucoasei uterine la realizarea ciclului menstrual utero-ovarian.

Şi la bărbaţi, oxitocina influenţează activitatea reproductivă. Conţinutul plasmei în oxitocină creşte semnificativ în timpul actului sexual la ambele sexe. Creşterile ating valori maxime în timpul ejaculării. Bărbaţii au receptori specifici la nivelul testiculelor, epididimului şi prostatei, a căror stimulare de către oxitocină intensifică troficitatea şi mobilitatea tubilor seminiferi, favorizând steroidogeneza şi formarea spermei şi deplasarea acesteia în timpul ejaculării.

13.2. SUPRARENALELE

Situate la polul superior al rinichilor, suprarenalele, în greutate de 4–6 g, sunt glande endocrine formate din două părţi distincte din punct de vedere embriologic şi funcţional. În timp ce teritoriul glandular extern, corticosuprarenala, de origine mezodermică, participă prin hormonii steroizi la menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi energetic, componenta ectodermică internă, medulosuprarenala, este de fapt un ganglion simpatic mai dezvoltat, în care neuronii postganglionari şi-au pierdut terminaţiile axonale, transformându-se în celule cromafine secretoare. Stimularea acestora pe calea fibrelor preganglionare simpatice ale nervilor splanhnici determină secreţie predominantă de adrenalină, alături de noradrenalină, ca principali mesageri chimici ai impulsurilor simpatico-adrenergice. Cele două teritorii endocrine sunt inegal reprezentate, corticosuprarenala deţinând aproximativ 80% din ţesutul glandular suprarenal, în timp ce medulosuprarenalei îi revin doar 15–20% din greutatea glandei. La rândul său, corticosuprarenala este constituită din trei zone cu structură şi metabolism diferenţiat, în vederea sintezei de hormoni steroizi specifici. În timp ce zona glomerulată externă, subcapsulară, secretă hormoni mineralocorticoizi, zona fasciculată medie este secretoare de hormoni glucocorticoizi; zona reticulată situată profund secretă hormoni sexoizi (androgeni) (fig. 13.13).

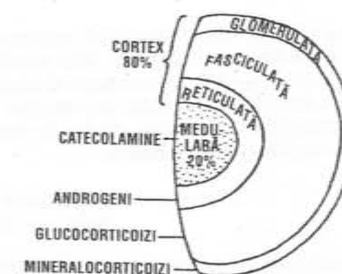


Fig. 13.13. Zonele secretoare de hormoni corticosuprarenali.

Extirparea acestora provoacă moarte în câteva zile, ca urmare a dezechilibrelor energetice şi hidroelectrolitice determinate de suprimarea secreţiei lor hormonale. Contrar corticosuprarenalei, care este indispensabilă proceselor vitale, medulosuprarenala poate fi distrusă fără consecinţe importante asupra funcţiilor somato-vegetative bazale. În schimb, reacţiile de adaptare neuro-endocrino-metabolice sunt profund alterate, determinând scăderea rezistenţei organismului la efort, boală şi alte suprasolicitări.

Asocierea topografică a porţiunii corticale a glandelor suprarenale cu cea medulară, considerată mult timp întâmplătoare, are la bază sinergismul biologic dintre hormonii glucocorticoizi secretaţi de zona fasciculată a corticosuprarenalelor şi cei eliberaţi de medulosuprarenale. Primii stimulează biosinteza adrenalinei (Wurtman şi Axelrod, 1966), prin mecanismul activării enzimei metilante a noradrenalinei (feniletanolamin N-metiltransferaza), iar adrenalina, ca principal hormon medulosuprarenal, intensifică activitatea secretorie a complexului hipotalamo-hipofizar eliberator de adrenocorticotrofină (ACTH), stimulatoare, la rândul său, a secreţiei de hormoni corticosuprarenali; prin efectele lor hiperglicemiante aceştia participă la creşterea glucozei din sânge şi la asigurarea substratului energetic necesar reacţiilor de apărare şi adaptare ale organismului la diversele solicitări normale şi patologice.

13.2.1. HORMONII CORTICOSUPRARENALI

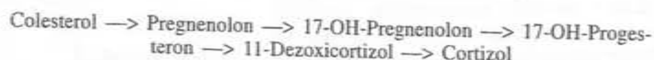
Ca produşi de secreţie endocrină ai ţesutului glandular corticosuprarenal, hormonii corticosteroizi au fost descoperiţi târziu, de abia după ce Hartmann (1930) a semnalat că extractele totale de corticosuprarenală de tipul cortinei asigură supravieţuirea animalelor suprarenalectomizate ca urmare a îndepărtării dezechilibrelor metabolice (hipoglicemie, hiponatremie, hiperpotasemie, creşterea eliminării urinare a apei şi sodiului) şi funcţionale (hipotensiune, astenie, hipotermie, scăderea rezistenţei la stres etc.) create de extirparea suprarenalelor.

În perioada 1934–1943, Kendall, Reichstein şi colab. au izolat corticosteronul, portizonul şi cortizolul, iar în 1953, Tait şi Simpson au identificat electrocortina sau aldosteronul. În prezent se recunosc peste 30 de compuşi izolaţi din cortexul suprarenal, din care numai doi sunt de importanţă primordială pentru funcţia endocrină a glandelor corticosuprarenale. Aceştia sunt cortizolul, ca principal hormon glucocorticoid, şi aldosteronul, ca mineralocorticoid.

13.2.1.1. Biosinteza şi metabolizarea hormonilor corticosuprarenali

Toţi hormonii corticosuprarenali sunt compuşi sterolici formaţi din colesterolul circulant absorbit de celulele glandulare prin endocitoză. Mici cantităţi se sintetizează local din acetil coenzima A. Din nucleul comun ciclopentano-perhidrofenantrenic al colesterolului se formează, cu ajutorul unui echipament enzimatic diferenţiat, nucleii specifici celor trei categorii de hormoni corticosuprarenali.

Sinteza glucocorticoizilor are loc în zona fasciculată şi, într-o mică măsură, şi în cea reticulată. Secvenţa reacţiilor este următoarea:


Colesterol —> Pregnenolon —> 17-OH-Pregnenolon —> 17-OH-Progesteron —> 11-Dezoxicortizol —> Cortizol

Localizarea intracelulară a reacţiilor implicate în biosinteza cortizolului este atât mitocondrială, cât şi în reticulul endoplasmatic. Hidroxilarea în mitocondrii a 11-dezoxicortizolului prezintă caracter critic şi limitant.

La rândul său, sinteza aldosteronului, principalul mineralocorticoid, se realizează exclusiv în zona glomerulată. Ea parcurge aceleaşi etape ca în zona fasciculată, până la stadiul de progesteron. Prin hidroxilarea succesivă a progesteronului la carbonul din poziţiile 21, 11 şi 18 se obţine dezoxicorticosteronul, corticosteronul şi 18-hidroxicorticosteronul. Enzima 18-hidroxilaza găsindu-se numai în zona glomerulată, oxidarea hidroxilului din C_{18} al hidroxicorticosteronului şi formarea unei grupări aldehide în poziţia respectivă duc la sinteza aldosteronului. Legarea atomului de oxigen şi prezenţa aldehidei în poziţia C_{18} reprezintă condiţii obligatorii ale apariţiei efectelor mineralocorticoide ale aldosteronului. Precursorii acestuia sunt mai puţini activi.

Formulele chimice ale celor doi principali hormoni corticoizi sunt următoarele (fig. 13.14).

De remarcat prezenţa grupării cetonice în poziţia 3 şi hidroxilarea la C_{11} şi C_{17}, în cazul cortizolului, precum şi legarea oxigenului cu formarea grupării aldehidice la C_{18} în cazul aldosteronului.

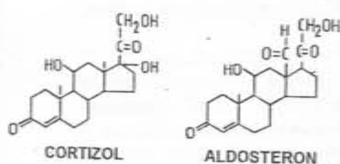


Fig. 13.14. Structura chimică a cortizolului şi a aldosteronului.

Sinteza hormonilor sexoizi în zona reticulată se realizează, de asemenea, prin procese de transformare succesivă a colesterolului în pregnenolon şi progesteron. Cu ajutorul unei desmolaze mitocondriale, aceştia sunt transformaţi în 17-cetosteroizi de tipul dehidroepiandrosteronului liber (DHEA) şi sulfatat (DHEA-S) sau al androstendionului şi eliminaţi aproape integral pe cale urinară. Două treimi din 17-cetosteroizii urinari sunt de origine corticosuprarenală (5–10 mg/zi). Mici cantităţi sunt convertite în testosteron sau estradiol de către ţesuturile periferice, mai ales după încetarea activităţii secretorii gonadale.

Principalii hormoni glucocorticoizi sunt *cortizolul* sau *hidrocortizonul, corticosteronul, cortizonul, prednisonul, metilprednisonul* şi *dexametazonul*. Dintre aceştia, numai cortizolul şi corticosteronul sunt naturali, primul asigurând aproximativ 95% din activitatea hormonilor glucocorticoizi circulanţi. Restul glucocorticoizilor sunt produşi de sinteză, prevăzuţi cu acţiuni egale sau mai puternice decât ale cortizolului. Astfel, prednisonul este de 4–5 ori mai activ decât cortizolul, iar dexametazonul de 30 de ori.

La rândul lor, mineralocorticoizii sunt reprezentaţi nu numai de *aldosteron*, ci şi de precursorii acestuia, *corticosteronul* şi *dezoxicorticosteronul*. În timp ce aldosteronul acoperă 95% din activitatea mineralocorticoidă, ceilalţi doi derivaţi sterolici sunt mult mai puţin activi.

Cortizolul şi cortizonul posedă, de asemenea, o slabă activitate mineralocorticoidă. Dintre glucocorticoizi, doar dexametazonul este lipsit de proprietăţi mineralocorticoide. Derivatul sintetic 9 alfa-fluorocortizol este, din contră, tot aşa de activ ca aldosteronul. După Best şi Taylor (1985), producţia zilnică şi concentraţia plasmatică a principalilor hormoni corticosuprarenali este următoarea (tabelul 13.I).

TABELUL 13.I

Biosinteza şi concentraţia hormonilor corticosuprarenali

Hormoni	*Biosinteză în mg/zi*	*Concentraţie în ng/ml*
Glucocorticoizi		
Cortizol	8–25	40–180
Corticosteron	1–4	2–14
Mineralocorticoizi		
Aldosteron	0,05–0,15	0,15
Dezoxicorticosteron	0,6	0,15
Sexoizi		
DHEA	7–15	5
DHEA-S	–	1 200
Androstendion	2–5	1,8

Concentraţiile variază cu vârsta, sexul şi ritmul diurn, fiind mai mari dimineaţa decât seara. Dacă secreţia zilnică medie a cortizolului este în jur de 15 mg, cea a aldosteronului atinge doar 150 µg.

Cortizolul circulant este legat în proporţie de până la 90% de o globulină plasmatică sintetizată în ficat şi denumită transcortină, cu greutatea moleculară de 52 000 de daltoni. Concentraţia normală a acesteia este de 3 mg%. Ea posedă o capacitate de legare a cortizolului de 20 µg%. Aceasta creşte în timpul sarcinii sau al administrării de estrogeni.

Forma legată fiind inactivă, numai fracţia liberă, care nu depăşeşte 10% din concentraţia cortizolului plasmatic, exercită efecte fizio-farmacologice. Aldosteronul, combinându-se mai slab cu proteinele plasmatice transportoare, circulă sub formă liberă în proporţie de aproximativ 50%. Datorită acestui fapt, perioada de înjumătăţire a aldosteronului circulant este de 15 minute, în timp ce cea a cortizolului variază în jurul a 90 de minute.

Inactivarea hormonilor corticosuprarenali se realizează în ficat, transformându-se în tetrahidroderivaţi ai acestora, care, prin conjugare cu acizii glucuronic şi sulfuric, formează glucuronizi şi sulfaţi, excretaţi în proporţie de 75% în urină şi restul de 25% prin bilă, în materiile fecale. Dintre produşii de metabolizare ai cortizolului, determinarea 17-hidroxicorticosteroizilor prezintă interes clinic deosebit, întrucât reflectă excesul sau deficitul secretor de glucocorticoizi. Catabolizarea hormonilor sexoizi în 17-cetosteroizi a fost deja menţionată. Reprezentând 2/3 din conţinutul în 17-cetosteroizi al urinei, determinarea lor oferă indicaţii asupra activităţii secretorii a glandelor suprarenale.

Cele două categorii principale de hormoni corticosuprarenali având proprietăţi şi funcţii diferite, efectele şi reglarea secreţiei lor vor fi prezentate separat.

13.2.1.2. Hormonii glucocorticoizi

Efectele hormonilor glucocorticoizi pot fi împărţite în primare şi secundare. Din prima categorie fac parte acţiunile asupra marilor metabolisme.

Cortizolul, ca principal hormon glucocorticoid, afectează în principal metabolismul hidrocarbonat, crescând conţinutul în glucoză al sângelui prin mecanismul stimulării procesului de gluconeogeneză.

Stimularea gluconeogenezei hepatice de către hormonii glucocorticoizi se realizează pe două căi. Mai întâi, complexul hormon-receptor activează transcripţia ADN din nucleul celulelor hepatice şi formarea de ARN-mesager care, la rândul său, realizează translaţia mesajului la ribozomi în vederea intensificării sintezei de protein enzime necesare conversiei aminoacizilor în glucoză. În al doilea rând, cortizolul şi ceilalţi glucocorticoizi determină mobilizarea aminoacizilor din ţesuturile extrahepatice şi mai ales din muşchi.

Accelerarea degradării proteinelor tisulare şi creşterea conţinutului în aminoacizi al plasmei sunt dublate de inhibarea sintezei proteice şi de intensificarea reacţiilor de gluconeogeneză hepatică. Ca rezultat, creşte conţinutul în glucoză al plasmei şi în glicogen al ficatului. Dintre enzimele care participă la conversia aminoacizilor în glucoză şi glicogen, activată de glucocorticoizi, fac parte alanin transaminaza, tirozin transaminaza, triptofan pirolaza serică şi treonin dehidraza, piruvat carboxilaza, fosfoenolpiruvat carboxilaza, aldolaza, glicogen sintetaza etc. Paralel cu activarea gluconeogenezei, cortizolul inhibă efectele stimulatoare ale insulinei asupra captării glucozei de către ţesutul adipos şi cel muscular. Un efect de inhibare a consumului de glucoză a fost dovedit la nivel celular, ca urmare a deprimării reacţiei de oxidare a NADH necesar glicolizei.

Din acţiunea conjugată a glucocorticoizilor de intensificare a gluconeogenezei hepatice şi de reducere a utilizării celulare a glucozei rezultă creşterea concentraţiei acesteia în sânge, realizând aşa-zisul diabet adrenal. Spre deosebire de diabetul pancreatic, acesta prezintă o sensibilitate moderată la insulină. Concomitent cu efectele asupra metabolismului glucidic, hormonii glucocorticoizi influenţează substanţial metabolismul proteic. Ei reduc conţinutul în proteine al tuturor organelor, cu excepţia ficatului. Acest efect se datorează catabolismului celular crescut şi inhibării sintezei proteice extrahepatice.

Modificarea crescută a aminoacizilor din proteinele tisulare, dublată de deprimarea transportului şi utilizării lor la procesele de refacere a stocului celular proteic, duce la creşterea aminoacizilor din sânge şi la conversia acestora în glucoză la nivel hepatic, cu ajutorul enzimelor implicate în gluconeogeneză.

De o manieră asemănătoare, glucocorticoizii afectează metabolismul lipidic. Cortizolul, de exemplu, intensifică lipoliza şi potenţează efectele altor factori lipolitici, cum este cazul catecolaminelor circulante, favorizând mobilizarea acizilor graşi din ţesutul adipos. Totodată, cortizolul creşte oxidarea celulară a acizilor graşi în scop energetic, realizând o reducere importantă a consumului de glucoză. Datorită consumului exagerat de lipide, cortizolul exercită efecte cetogenice, mai ales în condiţiile deficitului de insulină. La rândul său, glicerolul eliberat din ţesutul adipos este folosit ca substrat în gluconeogeneză.

Efectele lipolitice ale cortizolului pot fi contracarate de cele lipogenetice, ca urmare a stimulării apetitului şi ingestiei crescute de alimente. Obezitatea rezultată se particularizează prin depunerea grăsimii în regiunea toracică şi a capului.

Datorită efectelor metabolice menţionate, hormonii glucocorticoizi afectează structura şi funcţiile multor ţesuturi şi organe. Dintre acestea fac parte musculatura scheletică, vasele, ţesutul conjunctiv, sistemul imunitar, sistemul vascular, sistemul nervos etc.

La nivelul muşchilor, cortizolul exercită o acţiune dublă. Deficitul sau absenţa sa deprimă contractilitatea, lucrul mecanic şi rezistenţa la efort. Excesul de cortizol crescând, catabolizarea proteinelor din muşchi provoacă reducerea masei musculare şi astenie, însoţite de inhibarea sintezei de colagen şi ţesut osos. Totodată, cortizolul reduce absorbţia de calciu din intestin şi creşte eliminarea urinară a acestuia, diminuând calcemia, mineralizarea şi rezistenţa osoasă. La rândul său, sistemul vascular este sensibilizat la acţiunea constrictoare a catecolaminelor. Prin acest mecanism, dublat de scăderea permeabilităţii capilare, cortizolul participă la menţinerea volumului şi presiunii sanguine. Numărul hematiilor creşte, iar migrarea leucocitară la locul agresiunilor tisulare scade sub influenţa glucocorticoizilor. În plus, ei stabilizează lizozomii, reducând eliberarea de enzime proteolitice şi hialuronidază. În modul acesta, cortizolul previne apariţia sau împiedică extinderea reacţiei inflamatoare. În plus, acesta cauzează rapida rezoluţie a inflamaţiei şi accelerează vindecarea. Efectele antiinflamatoare se manifestă şi în cazul reacţiilor alergice, deşi nu influenţează reacţia antigen-anticorp. Combătând răspunsul inflamator din timpul reacţiilor alergice, cortizolul previne şocul sau moartea în anafilaxie. Dozele mari scad eozinofilele şi limfocitele din sânge şi totodată produc atrofia timusului şi a ţesutului limfoid din întregul organism. Ca urmare, lansarea în circulaţie a celulelor T şi anticorpilor este deprimată, iar apărarea imunitară prăbuşită. Prin acest mecanism se poate

ajunge la infecţii fulminante, adeseori letale. Suprimarea reacţiilor de apărare imunitară de către glucocorticoizi şi-a găsit însă utilitatea în prevenirea rejetului imunologic al organelor transplantate.

Printr-un mecanism insuficient cunoscut, cortizolul modulează activitatea senzorială şi emoţională a creierului. Acest efect se realizează prin intermediul unor receptori specifici, prezenţi mai ales în sistemul limbic. El participă la fenomenele de activare cortico-subcorticală din timpul diverselor forme de stres. După cum se ştie, o gamă variată de stimuli nespecifici cresc debitul secretor al corticosuprarenalelor, începând cu traumele de orice fel, infecţiile, variaţiile de temperatură sau imobilizarea forţată şi sfârşind cu efortul fizic şi intervenţiile chirurgicale. Secreţia predominantă de cortizol determină, în aceste situaţii, mobilizarea aminoacizilor şi grăsimilor labile din celule, în vederea utilizării lor atât ca substrat energetic, cât şi la sinteza unor cantităţi de glucoză şi alte substanţe utile refacerii celulare şi menţinerii vieţii.

Reglarea secreţiei de glucocorticoizi. Concentraţia plasmatică a hormonilor glucocorticoizi se menţine în limite constante printr-un mecanism de autoreglare şi control asigurat aproape integral de ACTH adenohipofizar. Acesta creşte cu 10–15% producţia de androgeni suprarenali şi, într-o măsură mult mai mică, pe aceea de hormoni mineralocorticoizi.

Din structura polipeptidică a ACTH, primii 24 de aminoacizi deţin întreaga activitate stimulatoare a secreţiei de hormoni glucocorticoizi. La rândul său, ACTH hipofizar este sub controlul umoral al CRF hipotalamic. El este un polipeptid format din 41 de aminoacizi, secretat de zona hipofizotropă hipotalamică, respectiv de eminenţa mediană, în sistemul port hipofizar şi transportat pe cale sanguină în hipofiza anterioară, în vederea stimulării secreţiei de ACTH. În absenţa CRF, hipofiza anterioară secretă doar mici cantităţi de ACTH, eliberate sub influenţa vasopresinei retrohipofizare. Ajuns pe calea circulaţiei generale la nivelul teritoriului glandular suprarenal, ACTH activează adenilat ciclaza membranară, inducând formarea rapidă de cAMP. Acesta activează enzimele implicate în sinteza hormonilor suprarenali şi îndeosebi desmolaza necesară conversiei iniţiale a colesterolului în pregnenolon. Activând prima treaptă a biosintezei hormonilor corticosuprarenali, ACTH este astfel necesar pentru toate cele trei categorii de sinteze hormonale. Stimularea de lungă durată a cortexului adrenal de către ACTH determină hipertrofia şi proliferarea celulelor secretoare din zonele fasciculată şi reticulată. În felul acesta, ACTH stimulează atât creşterea ţesutului glandular corticosuprarenal, cât şi secreţiile hormonale ale acestuia.

Diferitele forme de stres fizic, chimic, biologic sau mental provoacă creşterea rapidă (în câteva minute) a secreţiei de ACTH şi cortizol, ca urmare a stimulării axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Hipersecreţia indusă de diverşi factori stresanţi dispare după distrugerea prin electrocoagulare a eminenţei mediane. Prin acţiunile metabolice multiple, cortizolul circulant exercită efecte *feed-back* negative directe atât asupra hipotalamusului, pentru a inhiba formarea de CRF, cât şi asupra hipofizei anterioare, în vederea frânării secreţiei de ACTH (fig. 13.15). În afara *feed-back*-ului lung realizat de cortizol asupra complexului hipotalamo-hipofizar, există şi un *feed-back* scurt între ACTH şi CRF. Prin astfel de relaţii de *feed-back* negativ sau pozitiv se asigură autoreglarea concentraţiei cortizolului plasmatic. Ori de câte ori concentraţia acestuia este prea mare, *feed-back*-ul reduce automat secreţia de ACTH şi cortizol. Când cortizolul din plasmă este scăzut, lipsa *feed-back*-ului negativ permite creşterea acestuia şi revenirea la normal.

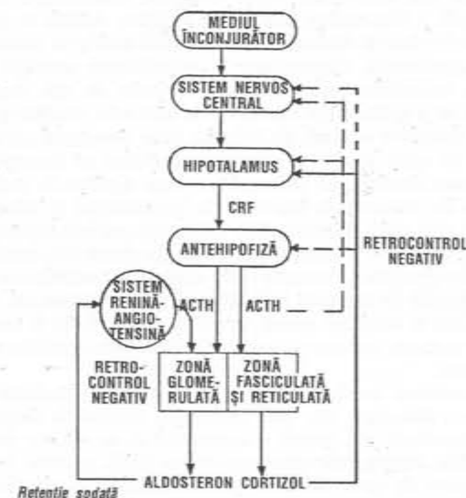


Fig. 13.15. Autoreglarea secreţiei corticosuprarenale.

13.2.1.3. Hormonii mineralocorticoizi

Principala acțiune a hormonilor mineralocorticoizi se exercită asupra metabolismului hidroelectrolitic. Lipsa acestora determină creșterea potasiului și scăderea sodiului plasmatic, însoțite de reducerea volumului sanguin și a lichidelor extracelulare, producătoare de șoc și exitus. Moartea survine între câteva zile și două săptămâni, dacă nu se practică terapia de substituție cu NaCl sau hormoni mineralocorticoizi. Fiind indispensabili funcțiilor vitale, mineralocorticoizii sunt considerați „protectori ai vieții" *(life saving)*.

Aldosteronul asigură cel puțin 95% din acțiunile mineralocorticoizilor. Efecte mult mai slabe produc corticosteronul, dezoxicorticosteronul și chiar cortizolul.

Potențialul mineralocorticoid și glucocorticoid al principalilor hormoni corticoizi este prezentat în tabelul 13.II.

TABELUL 13.II

Potențialul comparativ al corticoizilor

Hormoni	*Activitate mineralocorticoidă*	*Activitate glucocorticoidă*
Cortizol	1	1
Corticosteron	2	0,2
Dezoxicorticosteron	20	0,01
Aldosteron	400	0,1
Cortizon	0,7	0,7
Fluorocortizon	400	10

De departe, aldosteronul și derivatul sintetic al cortizonului – fluorocortizonul – apar ca cei mai activi mineralocorticoizi. Acțiunea lor se exercită la nivelul tubilor uriniferi și constă în intensificarea absorbției de sodiu, dublată de excreția potasiului prin celulele epiteliului tubular distal și colector. Favorizând resorbția sodiului, aldosteronul intervine pentru ca acesta să fie conservat în lichidele extracelulare, în timp ce potasiul este excretat în urină. Creșterea concentrației sale în plasmă se însoțește de reducerea considerabilă a eliminărilor minime ale sodiului, dublată de pierderi mari de potasiu. Din contră, lipsa aldosteronului duce la eliminări urinare de până la 20 g de sodiu/zi, ceea ce corespunde la 1/5 din cantitatea totală a organismului. Concomitent cu intensificarea resorbției tubulare a ionilor de sodiu, aldosteronul determină reabsorbția unei cantități echivalente de apă. Aceasta „urmează" ionii de sodiu, datorită hidrofiliei lor și gradientului osmotic creat între tubii uriniferi și lichidele peritubulare. După o perioadă de activitate resorbtivă maximă, de 3–4 zile, apare fenomenul „de scăpare" a aldosteronului, caracterizat prin pierderea de sodiu și apă pe cale urinară. Acesta se datorește creșterii presiunii arteriale ca urmare a hipervolemiei rezultate din activarea resorbției tubulare de sodiu și apă. Hipertensiunea arterială este, de altfel, una din consecințele frecvente ale hipersecreției de aldosteron. Pe de altă parte, pierderea excesivă de potasiu prin urină determinată de aldosteron produce hipokaliemie, alterarea proprietăților electrice ale nervilor și mușchilor și astenie musculară. La rândul său, insuficiența secreției de aldosteron se soldează cu creșterea potasiului plasmatic și cu consecințe cardiotoxice de diferite grade (aritmie, hipotonie, stop cardiac). Paralel cu reținerea sodiului și eliminarea potasiului, aldosteronul activează secreția tubulară de hidrogen-ioni în schimbul ionilor de sodiu, predispunând la alcaloză. Efecte similare se produc la nivelul glandelor sudorale, salivare și intestinale, în vederea resorbției și conservării clorurii de sodiu în lichidele extracelulare.

Mecanismul celular de acțiune al mineralocorticoizilor este următorul: fiind solubil în lipide, aldosteronul difuzează ușor prin membrana celulară în citoplasma celulelor epiteliale tubulare renale, salivare, intestinale etc., pentru a se combina cu un receptor proteic în vederea deplasării spre nucleu. La nivel nuclear, aldosteronul acționează asupra ADN, activând formarea de ARN-mesager și protein enzime citoplasmatice de tipul ATPazei. Aceasta catalizează transferul de energie de la ATP citoplasmatic la mecanismul de transport membranar, asigurând intensificarea resorbției de sodiu, pe de o parte, și eliminării de potasiu și ioni de hidrogen, pe de altă parte.

Efectul activator atinge nivelul maxim după câteva ore, întrucât necesită un timp de formare a substanțelor intracelulare implicate în transportul activ al sodiului și potasiului.

Reglarea secreției de aldosteron. Principala funcție a mineralocorticoizilor fiind asigurarea volumului lichidelor extracelulare prin conservarea sodiului în organism, secreția acestora este controlată și autoreglată de semnalele produse la nivel renal de modificarea echilibrului electrolitic și volumului sanguin circulant. Aldosteronul, ca principal mineralocorticoid, este reglat de concentrațiile sodiului și potasiului din plasmă și celelalte lichide extracelulare, precum și de sistemul renină-angiotensină. Depleția sodată de diferite cauze (alimentară, renală, sudorală etc.), reducând lichidele extracelulare și volumul sanguin, determină scăderea presiunii și fluxului arterial renal, urmate de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Atât deficitul de sodiu, cât și excesul de potasiu plasmatic stimulează zona glomerulată secretoare de aldosteron în vederea restabilirii echilibrului electrolitic cu ajutorul acestuia.

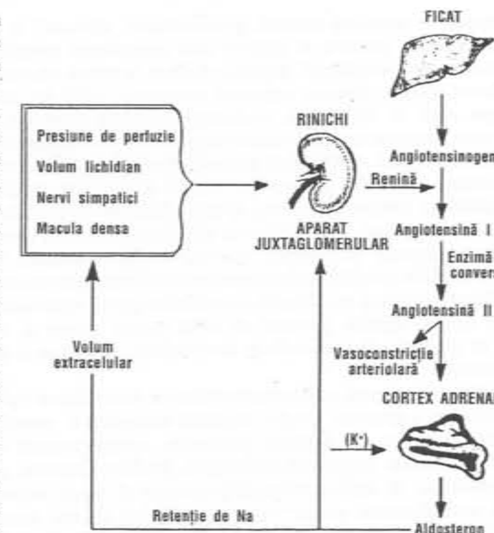


Fig. 13.16. Factorii de autoreglare a secreției de aldosteron.

În timp ce hiponatremia stimulează secreția de aldosteron, hipernatremia o inhibă (vezi fig. 11.38). Fenomene inverse de *feed-back* pozitiv și negativ au loc în cazul variațiilor ionului de potasiu din plasmă. Hiperkaliemia activează eliberarea aldosteronului pentru ca, prin efectele sale kaliuretice, să îndepărteze surplusul de potasiu din sânge, iar hipokaliemia inhibă secreția de aldosteron pentru a reduce eliminările urinare ale potasiului.

Pe de altă parte, ischemia renală intensifică secreția de renină de la nivelul arteriolei aferente preglomerulare și formarea de angiotensină stimulatoare, la rândul său, a secreției de aldosteron (fig. 13.16). Efecte contrare de inhibare a secreției de aldosteron produc excesul de sodiu din plasmă și hipervolemia, ca urmare a deprimării sistemului renină-angiotensină.

Prin același mecanism indirect al renineliberării crescute, ortostatismul, hemoragiile sau diureza acută realizează creșterea secreției de aldosteron. Fenomenele de predominanță simpatică activează, de asemenea, secreția de renină prin intermediul receptorilor beta-adrenergici și formarea de angiotensină aldosteronoeliberatoare. Blocantele beta-adrenergice deprimă nu numai secreția de renină, ci și pe cea de aldosteron. Un efect permisiv asupra secreției de aldosteron exercită și ACTH hipofizar. Prezența sa în cantități mici este indispensabilă inițierii biosintezei acestuia și creșterii eficienței factorilor reglatori menționați. În absența ACTH se produce o atrofie parțială a zonei glomerulate și totală a zonelor fasciculată și reticulată. Participarea posibilă a adrenoglomerulotrofinei de origine diencefalică sau epifizară la reglarea secreției de aldosteron, presupusă de Farel (1959), nu a fost confirmată. După unii autori citați de Guyton (1986), beta-lipotrofina hipofizară ar stimula secreția de aldosteron.

13.2.1.4. Hormonii sexoizi

Efectele acestor hormoni de origine suprarenală sunt mai evidente în cursul vieții fetale. Dehidroepiandrosteronul, mai ales, contribuie la dezvoltarea organelor sexuale masculine în timpul vieții intrauterine și al copilăriei. După pubertate, atât androstendionul, cât și dehidroepiandrosteronul se transformă în testosteron, potențând efectele masculinizante ale hormonilor testiculari. La femeie, hormonii

androgeni asigură dezvoltarea și menținerea pilozității pubiene și axilare tot timpul vieții. Secreția de estrogeni la bărbat este neînsemnată în condiții normale. De altfel, ambele categorii de hormoni sexoizi sunt implicate mai mult în disfuncțiile corticosuprarenale de tipul sindromului adrenogenital, decât în reglările normale, fiziologice.

13.2.2. HORMONII MEDULOSUPRARENALI

Glanda medulosuprarenală, ca parte componentă atât a sistemului endocrin, cât și a sistemului nervos simpatico-adrenergic, deține un loc aparte în reglările neuro-endocrine. Celulele conținătoare de granule cromafine ale țesutului glandular medulosuprarenal posedă capacitatea de a sintetiza și elibera în sângele circulant trei neurohormoni: adrenalină, noradrenalină și dopamină, denumiți generic catecolamine, datorită nucleului catecolic (nucleu fenolic dihidroxilat) comun al acestora. Dintre cele trei catecolamine circulante, noradrenalina este secretată în mod predominant de terminațiile neuronale simpatice, dopamina are origine mixtă atât nervoasă, cât și glandulară, iar adrenalina este de proveniență exclusiv medulosuprarenală. Țesutul cromafin medular este singurul teritoriu simpatic care conține enzima metilantă a noradrenalinei, indispensabilă formării de adrenalină. Aproximativ 80% din conținutul granulelor cromafine este reprezentat de adrenalină și 15–20% de către noradrenalină. În afara acestora, glandele medulosuprarenale conțin ATP și alte nucleotide, peptide opioide de tipul Met-enkefalinei și Leu-enkefalinei, serotonină și alte substanțe biologic active.

13.2.2.1. Biosinteza, acțiunile și metabolizarea hormonilor medulosuprarenali

Biosinteza catecolaminelor medulosuprarenale se realizează în trepte succesive din aminoacidul tirozină cu ajutorul unor enzime specifice. Etapele biosintezei propuse de Blaschko (1939) au fost confirmate de numeroși autori (vezi Biosinteza catecolaminelor de la capitolul Transmiterea sinaptică. Mediația adrenergică).

Prima reacție catalizată de enzima tirozin hidroxilaza asigură conversia tirozinei în dihidroxifenilalanină (DOPA) și are caracter limitant asupra producției de catecolamine. Ea necesită oxigen, o tetrahidropteridină și NADPH, noradrenalina inhibând-o prin *feed-back* negativ. Alfa-metiltirozina blochează de asemenea activitatea tirozin hidroxilazei, reducând sinteza de catecolamine cu 60–80%.

A doua treaptă este reprezentată de transformarea DOPA în dopamină cu ajutorul unei decarboxilaze citoplasmatice nespecifice, care utilizează piridoxal fosfatul drept cofactor.

Sub influența DOPA decarboxilazei se realizează transformarea DOPA în dopamină, care este preluată apoi de granulele cromafine în vederea formării de noradrenalină. Această a treia etapă necesită participarea dopamin beta-hidroxilazei în prezența unei molecule de oxigen și a unui donator de hidrogen. În aproximativ 15–20% din granule, reacțiile de biosinteză se opresc aici. În 80–85% din granule are loc difuziunea noradrenalinei în citoplasmă pentru a se realiza metilarea acesteia de către feniletanolamin N-metiltransferază, folosind S-adenozilmetionina ca donator de metil. Adrenalina este captată apoi de granulele cromafine, unde rămâne stocată până la eliberare, ca principal hormon medulosuprarenal. Captarea și depunerea dopaminei, noradrenalinei și adrenalinei în granulele cromafine este un proces activ care necesită ATP, ioni de magneziu și o proteină specifică, denumită cromogranină. Complexul rezultat conține patru molecule de catecolamine pentru fiecare moleculă de ATP. Conținutul predominant adrenalinic al medulosuprarenalei atinge la om valoarea medie de 1 250 mg/g țesut proaspăt (Maas și Landis, 1971). Cu ajutorul precursorilor marcați, s-a stabilit că sinteza adrenalinei este de 1,3 mg/min/g de țesut glandular medulosuprarenal.

Sinteza și stocarea adrenalinei și noradrenalinei în cele două tipuri de granule cromafine este reglată de mai mulți factori. Stimularea inervației simpatice, de exemplu, crescând eliberarea de catecolamine medulosuprarenale, activează tirozin hidroxilaza, ca urmare a îndepărtării *feed-back*-ului negativ exercitat asupra sa de către noradrenalină. Pe de altă parte, cortizolul, activând N-metiltransferaza, intensifică selectiv sinteza adrenalinei.

La rândul său, ACTH potențează atât direct tirozin hidroxilaza și dopamin beta-hidroxilaza, cât și indirect, prin intermediul cortizolului, biosinteza catecolaminelor suprarenale în condiții de stres. Unele medicamente, cum sunt reserpina sau guanetidina, din contră, golesc depozitele de catecolamine din granule, împiedicând refacerea și stocarea acestora, cu consecințe funcționale deprimante asupra tonusului simpatico-adrenergic.

Eliberarea hormonilor catecolaminici se realizează prin exocitoză, sub influența influxului nervos simpatic, cu participarea acetilcolinei ca mediator chimic și a ionilor de calciu ca factor de cuplare a excitației cu secreția. Calciul poate fi înlocuit cu stronțiul sau bariul, dar nu și de către magneziu, care exercită un puternic efect inhibitor asupra eliberării de catecolamine. Eliberarea zilnică bazală a adrenalinei este de 150 mg. Concomitent cu exocitoza acesteia, în timpul stimulării nervoase simpatice se eliberează din granulele secretoare și enzima dopamin beta-hidroxilaza. O mare parte din catecolaminele eliberate, și îndeosebi dopamina, sunt sulfoconjugate în plasmă, reprezentând forma de transport și degradare a acestora fără activitate biologică.

Concentrația plasmatică bazală a adrenalinei libere este de 25–50 pg/ml. Ea prezintă mari variații normale și patologice. Simpla trecere de la clino- la ortostatism determină creșterea adrenalinei cu 30–50%. În timpul efortului fizic intens, creșterea poate atinge 400–500%. Hipoglicemia, de asemenea, crește eliberarea adrenalinei proporțional cu intensitatea acesteia, ajungând, în cazul unei scăderi modeste a glucozei din sânge (60 mg/dl), la valoarea de 250 pg/ml. La rândul său, adrenalina exogenă, în concentrații fiziologice de 150–200 pg/ml, provoacă hiperglicemie și reacții cardio-vasculare presoare.

Concentrația noradrenalinei din plasmă variază între 70 și 400 pg/ml. Deși este cu mult mai mare decât a adrenalinei, efectele sale metabolice se produc la doze superioare celor fiziologice. Hipoglicemia, de exemplu, modifică puțin conținutul în noradrenalină al plasmei, iar aceasta nu crește conținutul în glucoză al sângelui decât la doze foarte mari. De aici rezultă că adevăratul hormon medulosuprarenal este adrenalina. Având timp de înjumătățire scurt, doar de 2–3 minute, atât adrenalina, cât și noradrenalina dispar rapid din plasmă.

Metabolizarea catecolaminelor se efectuează fie prin oximetilare și formare de metanefrină și normetanefrină sub influența enzimei catecoloximetiltransferaza (COMT), fie prin dezaminare oxidativă cu ajutorul monoaminoxidazei (MAO) și al aldehid oxidazei (AO), urmate de oximetilare de către COMT și transformare în acid vanilmandelic (AVM) (fig. 13.17).

În cazul dopaminei, produsul de degradare finală este acidul homovanilic. În timp ce AVM urinar reflectă cantitatea totală de adrenalină și noradrenalină tisulară, metanefrina și normetanefrina oferă indicații numai asupra fracției circulante a acestora.

O a treia cale de inactivare este reprezentată de recaptarea ca atare, fără degradare, a catecolaminelor, în granulele de depozit ale țesutului cromafin. Rinichiul excretă sub formă liberă doar 3–5% din cele trei catecolamine. În urina umană normală din 24 de ore se găsesc 3–4 mg AVM, 100–200 mg metanefrină, 150–300 mg normetanefrină, 20–40 mg noradrenalină și 2,5–10 mg adrenalină. Dozarea spectrofluorimetrică a acestora sau a catecolaminelor plasmatice evidențiază gradul de participare a sistemului simpatico-adrenergic la producerea diverselor reacții neuro-endocrine normale și patologice.

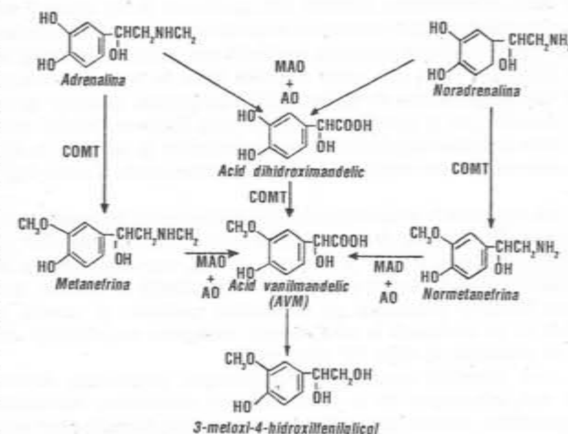


Fig. 13.17. Căile de metabolizare ale adrenalinei și noradrenalinei.

Efectele biologice ale adrenalinei și noradrenalinei eliberate în sângele

circulant de către glandele medulosuprarenale și neuronii simpatici depind de afinitatea acestora față de receptorii membranari adrenergici de la nivelul țesuturilor și sunt asigurate de prezența și densitatea celor două tipuri de receptori adrenergici (alfa și beta), cu subtipurile respective (alfa$_1$ și alfa$_2$, beta$_1$ și beta$_2$).

Funcțiile celor patru subtipuri de receptori adrenergici sunt diferențiate atât din punct de vedere al localizării acestora, cât și al acțiunilor fizio-farmacologice exercitate de adrenalină și noradrenalină.

În general, receptorii alfa$_1$-adrenergici se găsesc la nivelul vaselor pielii, mucoaselor intestinului, rinichiului, plămânului și creierului, precum și la nivelul uterului, irisului, hepatocitelor și celulelor pancreatice. Stimularea lor provoacă contracția musculaturii netede vasculare, uterine, pupilare și pilomotorii. Pe plan metabolic, ei produc hiperglicemie, ca urmare a activării glicogenolizei hepatice și inhibării secreției de insulină.

Receptorii alfa$_2$-adrenergici au sediul presinaptic și excitarea acestora provoacă, printre altele, inhibarea eliberării presinaptice și relaxarea musculaturii netede vasculare și intestinale.

La rândul lor, receptorii beta$_1$-adrenergici predomină la nivelul fibrelor miocardice, adipocitelor și celulelor hepatice, producând prin stimulare creșterea contractilității și frecvenței cardiace, lipoliză și glicogenoliză dublată de gluconeogeneză.

În sfârșit, receptorii beta$_2$-adrenergici se găsesc din abundență atât la nivelul vaselor coronare, cerebrale, al mușchilor striați, bronhiilor, intestinului și miometrului, cât și în pancreas, tiroidă, paratiroide și aparatul juxtaglomerular renal, cu rol vasodilatator și miorelaxant, în primul caz, și stimulator al secrețiilor de glucagon, tiroxină, parathormon și renină, în cel de al doilea.

Principalele acțiuni ale adrenalinei și noradrenalinei mediate de receptorii adrenergici sunt menționate în tabelul 13.III.

În timp ce noradrenalina acționează cu predominanță asupra alfa-receptorilor adrenergici, adrenalina își exercită efectele asupra ambelor tipuri de receptori. Din interacțiunea catecolaminelor cu receptorii alfa-adrenergici rezultă scăderea cAMP, dublată de creșterea probabilă a cGMP.

Fenomene inverse se produc prin activarea beta-receptorilor adrenergici, reprezentate de creșterea cAMP, ca mesager intracelular. Prin intermediul receptorilor beta$_1$-adrenergici, de exemplu, adrenalina produce creșterea glucozei din sânge, ca urmare a activării glicogenolizei hepatice de către fosforilaza stimulată de cAMP.

Concomitent, adrenalina intensifică secreția de glucagon și o inhibă pe cea de insulină. Pe de altă parte, adrenalina activează lipaza din țesutul adipos în vederea eliberării acizilor grași liberi și beta-oxidării lor în mușchi și ficat pentru a-i folosi ca substrat energetic.

Paralel cu efectele hiperglicemiante și cetogene, adrenalina crește metabolismul bazal de peste 10 ori mai mult decât noradrenalina. Efectele sale metabolice de tip ergotrop sunt potențate de reacțiile cardio-vasculare adecvate deplasării substanțelor rezultate spre țesuturile beneficiare. Sub influența catecolaminelor circulante, debitul cardiac și presiunea sistolică cresc, deplasând cantități mai mari de substanțe nutritive la organele solicitate. Tipic este cazul efortului fizic, în care descărcarea hormonală medulosuprarenală provoacă atât intensificarea de polimerizării glicogenului muscular și reutilizării lactatului rezultat din glicoliza anaerobă, cât și mobilizarea acizilor grași liberi ca material energetic de rezervă.

În afara reacțiilor metabolice și cardio-vasculare de adaptare la diversele solicitări, catecolaminele medulosuprarenale produc manifestări psiho-comportamentale de frică–fugă sau furie–luptă pe cale nervoasă centrală.

Un loc important în producerea efectelor biologice ale hormonilor catecolaminici revine și receptorilor dopaminergici. Aceștia sunt, de asemenea, de două feluri: excitatori (DA$_1$) și inhibitori (DA$_2$). Primii (DA$_1$) fiind situați postsinaptic în cord și coronare, rinichi, vasele cerebrale și căile genito-urinare, activarea lor produce natriureză, vasodilatație și creșterea contractilității miocardice. Receptorii dopaminergici inhibitori (DA$_2$) sunt localizați presinaptic pe terminațiile periferice și centrale ale neuronilor adrenergici. Prin intermediul lor se realizează la nivel central modularea excitabilității căilor extrapiramidale și inhibiția secreției de prolactină de către PIP (dopamină).

În afara stimulării receptorilor dopaminergici propriu-ziși, dopamina în doze mici activează și receptorii beta$_1$-adrenergici de la nivelul fibrelor miocardice, determinând efecte inotrop, cronotrop și batmotrop pozitive. Acestea apar însă evidente în timpul stresului, când atât medulosuprarenala, cât și nervii adrenergici devin temporar dopaminergici, ca urmare a activării mai mult a tirozin hidroxilazei decât

TABELUL 13.III

Efecte mediate de receptori adrenergici

Receptor (raportul eficienței adrenalină/noradrenalină)	*Țesut*	*Localizare predominantă*	*Efect*
alfa$_1$ (N>A)	Musculatură netedă	Vase sanguine mari Vase subcutanate Vase mezenterice Vase renale Vase hepatice Vene Uter Miometru Iris Capsulă splenică	
	Endocrin	Insule pancreatice	
	Hepatic	Hepatocit	
alfa$_2$ (N=A)	Neuroni și celule cromafine	Presinaptic	Inhibitor; relaxare intestin
beta$_1$ (A=N)	Miocard	Fibră miocardică	Inotrop + Cronotrop + Batmotrop + Dromotrop +
	Țesut adipos	Adipocit	Lipoliză
	Țesut hepatic	Celulă hepatică	Glicogenoliză cu hiperglicemie
	Musculatură netedă	Intestin	Relaxare
beta$_2$ (A>N)	Musculatură netedă	Vasele mușchilor striați	
		Vase coronare	Vasodilatație
		Vase cerebrale	
		Bronhii	Bronhodilatație
		Intestin	Relaxare
		Miometru	Relaxare
	Endocrin	Glucagon Renină Parathormon Tiroxină Calcitonină Gastrină Melatonină	Secreție

a dopamin beta-hidroxilazei. În general, descărcările prelungite de catecolamine produc scăderea numărului de receptori adrenergici, iar simpatectomia chimică sau chirurgicală crește numărul și sensibilitatea receptorilor la catecolaminele circulante.

Reglarea secreției medulosuprarenalei se realizează pe cale predominant nervoasă, cu participarea centrilor adrenalinosecretori intranevraxiali. Aceștia se găsesc larg distribuiți de-a lungul întregului ax cerebro-spinal, de la măduva cervico-dorsală, până la nivelul hipotalamusului posterior. Excitarea directă sau reflexă a centrilor noradrenalinosecretori provoacă o puternică descărcare de catecolamine suprarenale, cu condiția ca nervii splanhnici să fie intacți. Secționarea acestora scade brutal secreția de catecolamine, până la 1/100 din debitul secretor bazal, realizând o adevărată secreție paralitică, iar distrugerea măduvei cervico-dorsale produce șocul spinal.

Neuronii preganglionari spinali ai splanhnicului fiind sub dependența structurilor nervoase simpatice din bulb și hipotalamus, excitarea lor directă sau reflexă intensifică secreția de catecolamine simpatico-adrenale. Eliberarea predominantă de adrenalină asigură, împreună cu descărcările hormonale hipotalamo-

hipofizo-corticosuprarenale, reacțiile de apărare și rezistență la numeroasele suprasolicitări stresante normale și patologice ale organismului. Făcând parte integrantă din reacțiile neuro-endocrino-metabolice adaptative la variațiile mediului extern sau intern, secreția de hormoni catecolaminici este stimulată atât prin relații intercentrale directe, de către stările de încordare neuro-psihică, anxietate, emoții sau durere, cât și neuro-reflex, de către anoxie, hemoragii, traumatisme, hipoglicemie, expunere la frig, efort fizic și alte solicitări stresante. Descărcările hormonale medulosuprarenale însoțesc creșterea tonusului vegetativ simpatic, potențând și prelungind în timp efectele activării nervoase simpatico-adrenergice. La producerea reacțiilor adrenergice integrate participă și factorii umorali activatori ai secreției de catecolamine, cum sunt acetilcolina, ionii de potasiu, histamina, bioxidul de carbon și catabolițíi acizi în general. La rândul lor, catecolaminele circulante provoacă – prin intermediul zonelor reflexogene sino-carotidiană și endocardo-aortică – reacții cardio-vasculare și metabolice compensatoare de tip depresor, în vederea restabilirii tonusului simpatico-adrenergic bazal. La autoreglarea neuro-reflexă se adaugă reglarea locală atât a biosintezei catecolaminelor hormonale, cât și a sensibilității receptorilor adrenergici, anterior menționate. În felul acesta, controlul funcției medulosuprarenale se realizează la două niveluri: al secreției de catecolamine și al receptorilor simpatico-adrenergici tisulari.

13.3. GONADELE

Gonadele sunt glande mixte cu structură și funcții diferite la bărbat și femeie, indispensabile dezvoltării organelor genitale, gametogenezei și reproducerii.

Reprezentate de testicule la bărbat și de ovare la femeie, gonadele îndeplinesc, ca și pancreasul, o dublă funcțiune:

- exocrină, de formare a spermatozoizilor la bărbat și a ovocitelor la femeie;
- endocrină, de sinteză și secreție a hormonilor androgeni, estrogeni și progestativi sau gestageni.

Sexul, deși are determinare genetică, dezvoltarea caracterelor sexuale primare (gonade și organe genitale externe) și secundare (conformație somatică, pilozitate, glande mamare, comportament psihic etc.) depinde de secreția internă a gonadelor. Acestea prezintă particularități morfo-funcționale specifice celor două sexe.

13.3.1. GONADELE FEMININE

Ovarele, ca gonade feminine, sunt sediul atât al proceselor de formare și expulzare periodică a celulelor sexuale feminine, cât și al secreției de hormoni estrogeni și progestativi, cu acțiuni diferențiate asupra organelor genitale externe.

Funcția exocrină a ovarelor este reprezentată de procesele de ovogeneză și ovulație, influențate de hormonii gonadotropi hipofizari.

Ovogeneza, ca proces de formare și maturare a gameților feminini, începe încă din perioada fetală și se termină la menopauză. La pubertate, numărul foliculilor primordiali este de 300 000–400 000. Dintre aceștia, doar 350–400 se maturează, participând la procesul de ovulație. Restul foliculilor degenerează, devenind atrezici. Maturarea se realizează prin trecerea de la stadiul de folicul primordial, constituit dintr-un ovocit situat excentric și înconjurat de un singur strat de celule granulare (foliculare), la stadiul de foliculi primari și secundari. Aceștia din urmă sunt foliculi cavitari sau antrali, în care ovocitul, cu diametrul de 100–150 mm, este înconjurat de mai multe straturi de celule foliculare (granuloase și tecale), prevăzute cu proprietăți secretoare de lichid folicular. Sub influența FSH hipofizar, unul din foliculii secundari de la suprafața ovarului se maturează periodic după menstră, transformându-se în folicul de Graaf, sau terțiar. Acesta este deplin constituit între zilele a 10-a și a 14-a de la începutul ciclului menstrual. El apare ca o veziculă destinsă de lichidul folicular din cavitatea antrală, în care ovulul matur atinge 200 mm în diametru, prezentând un nucleu veziculos situat excentric.

Datorită presiunii intrafoliculare crescânde se produce dehiscența foliculului vezicular, urmată de eliminarea ovulului în cavitatea peritoneală. Acest proces complex de rupere și eliminare a ovulului, denumit *ovulație*, se realizează sub influența predominantă a LH hipofizar în ziua a 14-a la femeia cu ciclul sexual normal de 28 de zile. Spre deosebire de FSH, care asigură maturarea foliculară, LH este necesar atât finalizării procesului de creștere foliculară, cât și ovulației și formării ulterioare a corpului galben.

La maturarea și expulzia lunară a unui singur ovul, determinată de efectul sinergic al FSH și LH, contribuie și hormonii estrogeni eliberați de foliculul mai dezvoltat, ca factori locali de stimulare atât a proliferării celulelor granulare, cât și a numărului de receptori pentru FSH, în vederea creșterii sensibilității acestora la gonadostimulina respectivă.

Concomitent cu dezvoltarea foliculului supus maturării, se produc involuția și atrezia foliculilor din jur, cu participarea unui factor inhibitor al maturării foliculare (OMI) de natură peptidică, rezultat din acțiunea enzimelor proteolitice eliberate de celulele granuloase ale foliculului dominant.

După expulzare, ovulul este atras și dirijat spre trompa uterină în vederea eventualei fertilizări. În acest timp continuă diviziunea meiotică, determinând perfectarea ovulului haploid cu 23 de cromozomi și apariția corpilor polari. Elementele reziduale ale foliculului rupt formează – sub influența LH hipofizar – o nouă structură endocrină, corpul galben. Acesta va contribui prin hormonii progestativi eliberați la optimizarea condițiilor de implantare, menținerea și dezvoltarea zigotului în cavitatea uterină până la formarea placentei, în cazul când a avut loc fertilizarea. Dacă nu s-a produs fertilizarea, corpul galben începe să regreseze după 12 zile de la ovulație, prezentând fenomene de luteoliză și necroză progresivă, ce duc la formarea unei cicatrice avasculare denumite corpus albicans. Involuția corpului galben, fiind însoțită de reducerea brutală a secreției sale hormonale, va determina în următoarele 48 de ore vasospasmul stratului vascular al endometrului și necroza acestuia. Prezentând numeroase zone hemoragice, endometrul necrozat se va descuama și elimina împreună cu mici cantități de sânge (50–100 ml) în zilele care urmează, sub forma fluxului menstrual. Acesta este incoagulabil, din cauza prezenței unei fibrinolizine eliberate de la nivelul endometrului necrotic. În 3–5 zile de la începutul menstruației, pierderea de sânge încetează odată cu reepitelizarea endometrului, permițând reluarea ciclului utero-ovarian. Conținutul bogat în leucocite al fluxului menstrual crește rezistența la infecție a uterului denudat în timpul menstruației.

Funcția endocrină a ovarelor constă în secreția a două feluri de hormoni sexuali feminini – *hormonii estrogeni*, produși de celulele foliculare, și *hormonii progestativi*, eliberați de corpul galben. În timp ce hormonii estrogeni sunt secretați la femeia negravidă de celulele interstițiale (tecale) ale foliculului dominant în plină maturare, hormonii progestativi sunt produși de secreție ai celulelor luteale din corpul galben.

Din punct de vedere chimic, hormonii ovarieni aparțin hormonilor cu structură sterolică, având la bază nucleul ciclopentanoperhidrofenantrenic. Ei sunt sintetizați, ca și hormonii corticosteroizi, din colesterolul preluat din sânge sau sintetizat din acetil coenzima A, trecând prin etapele intermediare de pregnenolon, progesteron și testosteron (fig. 13.18).

În cazul estrogenilor, secreția este asigurată aproape exclusiv de ovare, în afara gravidității, și în mod predominant de către placentă, în timpul sarcinii. Principalul hormon estrogen este *beta-estradiolul.* Din aceeași categorie face parte *estrona,* rezultată din transformarea testosteronului la nivel tisular, și *estriolul,* ca produs de degradare hepatică a celor doi hormoni estrogeni. Proprietățile estrogenice ale beta-estradiolului sunt de 12 ori mai puternice decât ale estronei și de 80 de ori mai intense decât ale estriolului. Pentru acest motiv, beta-estradiolul este considerat hormonul estrogenic major, deși nici estrona nu este de neglijat.

Dintre hormonii progestativi sau gestageni, cel mai important este *progesteronul.* La femeia negravidă, acesta este secretat în cantități mari numai în cea de a doua parte a ciclului ovarian de către corpul galben. La gravide, progesteronul este secretat și de placentă, mai ales din luna a 4-a de sarcină. Mici cantități de 17-hidroxiprogesteron sunt eliberate concomitent cu progesteronul, atât în afara, cât și în timpul sarcinii.

Transportul estrogenilor și progesteronului în sânge se realizează sub formă legată cu albuminele și în mai mică măsură cu globulinele din plasmă. Legătura cu proteinele plasmatice este însă slabă, permițând eliberarea rapidă a hormonilor spre țesuturi, în 5–20 de minute. Ficatul conjugă o mare parte din estrogeni, transformându-i în glucuronizi și sulfați, pentru a fi apoi excretați prin bilă și urină. Restul de estrogeni activi (estradiol și estronă) este convertit de ficat în estriol inactiv. În insuficiența hepatică, activitatea estrogenilor apare crescută datorită inactivării lor deficitare.

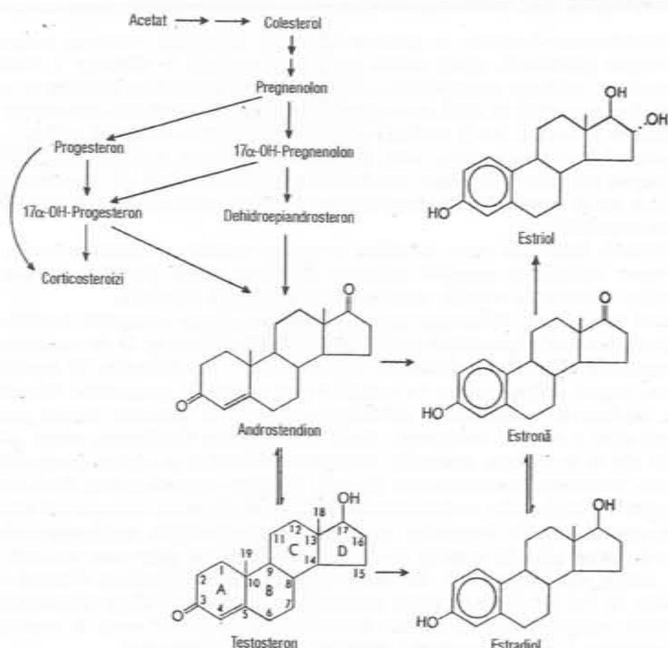


Fig. 13.18. Biosinteza hormonilor gonadali.

Soarta progesteronului circulant depinde, de asemenea, de capacitatea de inactivare a ficatului. Principalul produs de degradare a progesteronului este pregnandiolul. În afara acestuia, alţi derivaţi inactivi sunt formaţi la nivel hepatic în minutele următoare lansării progesteronului în circulaţie. Pregnandiolul urinar, reprezentând aproximativ 10% din progesteronul circulant, dozarea acestuia oferă indicaţii asupra secreţiei ovariene de progesteron.

Acţiunile şi funcţiile hormonilor ovarieni sunt multiple şi specifice estrogenilor şi progesteronului. Ele privesc atât caracterele sexuale primare, cât şi caracteristicile secundare ale sexului.

În cazul estrogenilor, funcţia principală a acestora este de a stimula creşterea şi proliferarea celulară la nivelul organelor sexuale şi al altor ţesuturi implicate în reproducere. Efectele asupra uterului şi organelor genitale externe sunt neînsemnate în timpul copilăriei. Odată cu pubertatea, secreţia de hormoni estrogeni, crescând sub influenţa gonadotrofinelor hipofizare de peste 20 de ori, stimulează dezvoltarea uterului, trompelor, vaginului şi labiilor. În plus, estrogenii transformă epiteliul vaginal din cuboidal în stratificat, care este mai rezistent la traume şi infecţii decât epiteliul prepuberal.

Mai importante decât creşterea în dimensiuni a organelor genitale sunt modificările care au loc la nivelul endometrului. Sub influenţa estrogenilor se produc proliferarea stromei endometriale şi dezvoltarea glandelor implicate în nutriţia ovulului implantat în mucoasa uterină. La nivelul trompelor uterine se produc fenomene proliferative similare celor din endometru, dublate de intensificarea motilităţii cililor în vederea deplasării ovulului fertilizat spre cavitatea uterină. Concomitent, estrogenii stimulează creşterea şi dezvoltarea sânilor la femeie, ca urmare a dezvoltării ţesutului stromal, sistemului canalicular şi depunerii de grăsime în teritoriul glandular mamar. Transformarea ţesutului mamar în organ producător de lapte este realizată de către progesteron şi prolactină.

Pe plan metabolic, hormonii estrogeni provoacă activarea sintezei proteice şi intensificarea depunerii de grăsime în ţesutul subcutanat. Aceste efecte sunt însă mai slabe decât ale testosteronului.

La nivelul oaselor, estrogenii stimulează activitatea osteoblastelor şi favorizează creşterea rapidă în perioada pubertăţii. Acest efect este urmat de osificarea cartilajului de creştere, ducând la încetarea dezvoltării staturale mai devreme la femeie decât la bărbat. Deficitul de hormoni estrogeni în perioada de creştere se însoţeşte de o exagerare a dezvoltării staturale. După menopauză, odată cu încetarea secreţiei de estrogeni, reducându-se activitatea osteoblastelor şi depunerea calciului în oase, apare tendinţa la osteoporoză şi la fracturi osoase.

Asupra pielii, estrogenii acţionează în sensul îmbunătăţirii vascularizaţiei şi a supleţei sale. Apariţia acneei ţine mai mult de secreţia crescută a androgenilor adrenali, decât de estrogenii ovarieni. Asemănarea lor chimică cu hormonii corticosteroizi le conferă proprietăţi slabe mineralocorticoide, de reţinere a sodiului şi apei la nivelul tubilor renali. La nivel celular, hormonii estrogeni se combină cu un receptor citoplasmatic care îi transportă la nucleu. În nucleu, estrogenii acţionează asupru ADN cromozomial, determinând procesul de transcripţie şi formare a ARN care, difuzat în citoplasmă, va intensifica sinteza de proteine până la alterarea funcţiei celulare.

Progesteronul îşi exercită efectele biologice mai ales la nivelul endometrului uterin, determinând modificări ale secreţiei în cea de a doua jumătate a ciclului sexual feminin, în vederea nidării ovulului fertilizat. La acestea se adaugă scăderea frecvenţei contracţiilor uterine pentru a preveni expulzia ovulului implantat. În acelaşi sens este influenţată mucoasa trompelor uterine, pentru a asigura nutriţia ovulului în timpul deplasării sale spre uter. La nivelul sânilor, progesteronul pregăteşte glanda mamară pentru-secreţia lactată. El provoacă proliferarea celulelor alveolare şi dezvoltarea lobulilor şi acinilor glandulari, asupra cărora va acţiona apoi prolactina, ca hormon stimulant al secreţiei lactate.

Contrar estrogenilor, progesteronul exercită efecte catabolice asupra proteinelor tisulare şi creşterea secreţiei de sodiu şi apă. Dacă, în timpul ciclului sexual normal, efectele catabolice nu sunt seminificative, ele contribuie la mobilizarea proteinelor în timpul sarcinii, pentru a folosi creşterii fetusului. La rândul lor, efectele natriuretice şi diuretice au la bază competiţia dintre progesteron şi aldosteron de la nivelul epiteliului tubular renal pentru un receptor comun. Combinarea acestuia cu progesteronul împiedică activarea resorbţiei tubulare de sodiu şi apă de către aldosteron. În afara efectelor periferice, progesteronul creşte excitabilitatea centrilor cardio-respiratori şi termoreglatori. Prin acest mecanism se produc activarea respiraţiei, accelerarea pulsului şi creşterea temperaturii matinale cu 0,3–0,5°C în faza luteală a ciclului utero-ovarian lunar.

13.3.1.1. **Ciclul ovarian endometrial şi menstruaţia**

Datorită efectelor diferite ale hormonilor estrogeni şi progestativi asupra sferei genitale, variaţiile periodice ale activităţii secretorii ovariene produc o serie de modificări specifice la nivelul mucoasei uterine. Acestea constituie ciclul endometrial ce urmează celui ovarian cu durata medie de 28 de zile. Spre deosebire de ciclul ovarian, care este dominat de gonadotrofinele hipofizare, cel uterin (endometrial) este sub controlul hormonilor ovarieni. Variaţiile concentraţiilor plasmatice ale gonadotrofinelor (FSH, LH) şi hormonilor ovarieni din timpul ciclului sexual normal sunt ilustrate în figura 13.19.

Ciclul endometrial poate fi împărţit din punct de vedere fiziologic în trei faze secvenţiale: foliculară, ovulatorie şi luteală.

Faza foliculară, sau proliferativă, este faza iniţială a ciclului utero-ovarian lunar, cu durata medie de 14 zile, în care mucoasa uterină proliferează sub influenţa estrogenilor, secretaţi în cantităţi crescânde de către foliculul de Graaf în curs de maturare. În această fază se realizează refacerea endometrului descuamat şi eliminat în timpul fluxului menstrual, pe seama proliferării celulelor stromale şi epiteliale. Dacă în prima jumătate a fazei foliculare este crescută numai secreţia de FSH, urmată de creşterea progresivă a secreţiei de estrogeni, în cea de a doua jumătate predomină creşterea acestora, urmată de scăderea FSH şi descărcarea preovulatorie a LH.

Faza ovulatorie, cu durată de 1–2 zile, culminează cu spargerea foliculului maturat şi eliminarea ovulului sub influenţa LH hipofizar. Creşterea concentraţiei plasmatice a acestuia de 6–10 ori cu aproximativ

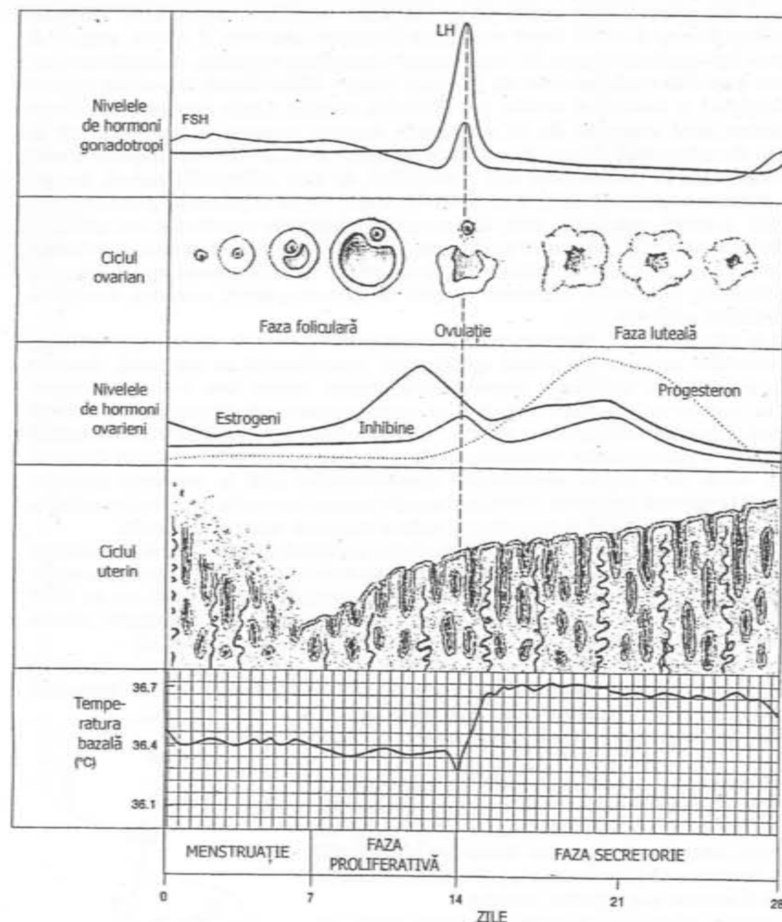


Fig. 13.19. Variațiile hormonilor gonadali din timpul ciclului ovarian la femeie.

două zile înaintea ovulației, urmată de scăderea estrogenilor (faza preovulatorie), constituie condiția obligatorie a ruperii și expulziei ovulului spre cavitatea uterină.

Faza luteală are o durată constantă de 13–14 zile și sfârșește cu eliminarea ovulului odată cu mucoasa uterină descuamată, ca urmare a degradării sale în lipsa hormonilor ovarieni. Fluxul menstrual, apărut la sfârșitul fazei luteale și începutul fazei proliferative, are la bază modificări ciclice ale activității secretorii exocrine și endocrine ovariene generate de gonadotrofinele hipofizare cu răsunet corespunzător uterin. Variațiile în plus sau în minus ale ciclului sexual lunar se datoresc, în majoritatea cazurilor, capacității variabile de refacere a endometrului din timpul fazei proliferative (estrogene) a ciclului.

13.3.1.2. Reglarea secreției ovariene

Funcția secretorie ovariană depinde de interacțiunea dintre neurohormonii hipofizotropi hipotalamici, gonadotrofinele adenohipofizare și hormonii steroizi ovarieni. Hipotalamusul este sediul proceselor de control integrat al secreției ciclice de hormoni eliberatori ai gonadotrofinelor hipofizare (FSH și LH). Deși s-a emis ipoteza existenței a doi factori eliberatori hipotalamici pentru fiecare din cele două gonadotrofine, majoritatea autorilor admit că hormonul eliberator de LH *(LHRH, luteinizing hormone releasing hormone)* asigură eliberarea succesivă a ambelor gonadotrofine hipofizare. LHRH (gonadoliberina) sau GnRH *(gonadotrophin releasing hormone)* este un decapeptid, secretat de regiunea medio-bazală a hipotalamusului sub influența unui centru din aria preoptică, ce cauzează variațiile ciclice ale secreției ovariene, și a altuia din hipotalamusul posterior, implicat în modificările eliberării de gonadotrofine produse de factorii psihici. Pe plan funcțional, s-a descris un centru tonic în regiunea hipotalamică ventro-mediană și un centru ciclic în nucleii: preoptic, suprachiasmatic și arcuat. Ambii centri sunt dependenți de aria hipotalamică posterioară. La rândul său, centrul ciclic primește impulsuri senzoriale vizuale, auditive, olfactive și tactile de la analizatorii respectivi. Alte structuri nervoase centrale sunt, de asemenea, interesate în modularea secreției de LHRH. Din această categorie fac parte nucleul amigdalian, implicat în comportamentul sexual, și fasciculul arcuat, cu rol în vorbire, a căror stimulare determină eliberare masivă de LHRH în sângele portal hipofizar.

Sinteza și eliberarea pulsatilă de LHRH este reglată atât prin *feed-back* scurt de LH hipofizar, cât și prin *feed-back* lung de către hormonii ovarieni cu participarea acetilcolinei, noradrenalinei, dopaminei, serotoninei și GABA ca mediatori chimici. Estradiolul și progesteronul modulează eliberarea ciclică a gonadotrofinelor hipofizare prin efectele bifazice produse de *feed-back*-ul negativ și cel pozitiv exercitate la nivelul gonadostatului hipotalamic și hipofizei anterioare (fig. 13.20). La controlul secreției hipotalamo-hipofizare de către hormonii ovarieni participă și inhibina, compusă din două subunități peptidice (A și B), legate printr-o punte disulfidică, secretată de corpul galben. Aceasta contribuie la inhibarea secreției de LH și FSH la sfârșitul fazei luteale a ciclului ovarian lunar.

Efectul inhibitor maxim este realizat însă de estradiol. Administrarea acestuia suprimă secreția tonică și ciclică de FSH, în timp ce ovariectomia o crește. În afara *feed-back*-ului negativ exercitat de estrogeni asupra secreției de FSH la sfârșitul fazei proliferative a ciclului ovarian lunar, estradiolul este responsabil de *feed-back*-ul pozitiv produs asupra secreției predominante de LH din perioada preovulatorie a foliculului maturat, ca urmare a modificărilor de reactivitate ale complexului hipotalamo-hipofizar și comutării efectelor LHRH pe receptorii celulelor hipofizare secretoare de LH. Descărcarea maximă de LH și, în mai mică măsură, de FSH din perioada preovulatorie asigură ovulația și dezvoltarea corpului galben secretor de progesteron. Secreția crescândă a acestuia devenind maximă în zilele a 8-a – a 9-a ale fazei luteinice

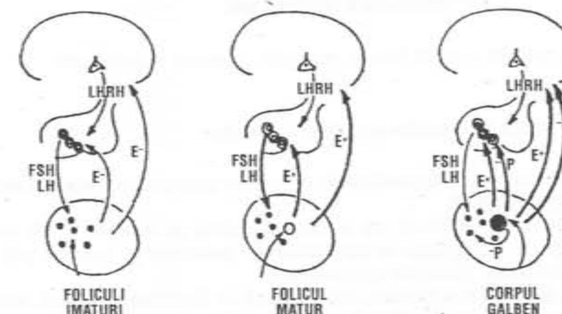


Fig. 13.20. Autoreglarea gonadotrofinelor hipofizare de către hormonii ovarieni. E^-, inhibiție estrogenică. E^+, activare estrogenică. ^-P, inhibiție progesteronică.

contribuie, împreună cu inhibina, la suprimarea *feed-back*-ului pozitiv estrogenic, urmată de deprimarea secreţiei hipotalamo-hipofizare şi de involuţie utero-ovariană premenstruală. Totodată, progesteronul inhibă prin acţiunea directă dezvoltarea foliculară.

Eliberarea hipotalamusului şi hipofizei anterioare de sub controlul inhibitor al progesteronului şi estrogenilor spre sfârşitul ciclului sexual feminin permite FSH, chiar din prima zi a menstruaţiei, să crească de 2–3 ori, pentru a iniţia dezvoltarea şi maturarea unui nou folicul dominant. Aşadar, nu numai activitatea secretorie a ovarelor este reglată de complexul hipotalamo-hipofizar, ci şi secreţia ciclică de LHRH hipotalamic şi gonadotrofine hipofizare se află sub controlul permanent al secreţiei hormonale ovariene de la pubertate până la menopauză. În timp ce scăderea secreţiei de FSH are loc sub influenţa creşterii concentraţiei estrogenilor din plasmă, cea a LH se realizează cu participarea predominantă a progesteronului.

13.3.1.3. Pubertatea

Pubertatea începe la vârsta de 11–15 ani, odată cu intrarea în stare de activitate secretorie a ovarelor sub influenţa gonadotrofinelor hipofizare. Dacă în timpul vieţii fetale ovarele erau active datorită gonadotrofinei corionice secretate de placentă, după naştere ele devin inactive până în perioada prepuberală (8–10 ani). Creşterea progresivă a secreţiei de gonadotrofine hipofizare (FSH şi LH) duce la instalarea vieţii sexuale, respectiv a pubertăţii, şi la apariţia menstruaţiei (menarha). Acestea se datoresc maturării structurilor nervoase centrale, cum ar fi sistemul limbic, care controlează activitatea tonică şi ciclică a centrilor hipotalamici secretori ai celor două gonadotrofine, cu răsunetul corespunzător utero-ovarian.

13.3.1.4. Menopauza

Menopauza corespunde încetării activităţii secretorii a ovarelor la vârsta de 45–50 de ani, când s-a epuizat stocul de foliculi primordiali, capabili de maturare sub influenţa FSH hipofizar. Pe măsură ce numărul foliculilor primordiali scade, ciclul ovarian devine neregulat, iar secreţia insuficientă de estrogeni şi progesteron nu mai poate inhiba eliberarea succesivă de FSH şi LH hipofizari, necesară activităţii secretorii ciclice a ovarelor. În lipsa hormonilor ovarieni, complexul hipotalamo-hipofizar continuă să secrete mari cantităţi de gonadotrofine, fără răspuns uterin generator de flux menstrual. În aproximativ 15% din cazuri, lipsa estrogenilor provoacă bufeuri de căldură, dispnee, oboseală, anxietate şi chiar dereglări psihice trecătoare.

13.3.2. GONADELE MASCULINE

Testiculele, ca şi ovarele, posedă o dublă funcţie secretorie: exocrină şi endocrină.

13.3.2.1. Funcţia exocrină a testiculelor

Funcţia exocrină constă în capacitatea testiculelor de a produce spermatozoizi (gameţi masculi) sub influenţa hormonilor gonadotropi hipofizari.

Spermatogeneza apare la vârsta de 12–13 ani în tubii seminiferi şi continuă în tot restul vieţii, parcurgând două principale etape. În prima etapă au loc procese de proliferare şi înmulţire prin diviziune mitotică a celulelor epiteliale germinale, denumite spermatogonii.

Etapa a doua, de creştere şi maturare a acestora, este dominată de diviziunea meiotică, formatoare de cromozomi nepereche. Spermatogoniile dispuse în 2–3 straturi de-a lungul marginii externe a epiteliului tubular se transformă după mai multe diviziuni în spermatocite primare şi secundare. Din spermatocite rezultă, printr-o nouă diviziune mitotică, spermatidele. Prin pierderea unei părţi a citoplasmei, reorganizarea

cromatinei nucleare şi alungirea restului celular al spermatidelor, rezultă în săptămânile următoare spermatozoizii, constituiţi din cap şi coadă. Capul este format de nucleul condensat al celulei, acoperit de o membrană plasmatică fină, prevăzută în cele 2/3 anterioare cu o formaţiune capsulară, denumită *acrozom*. Acesta conţine enzime proteolitice similare celor din lizozomi, inclusiv hialuronidază, în vederea digerării filamentelor de proteoglicani ai membranei ovulare şi a fertilizării ovulului. Coada spermatozoidului este formată dintr-un filament axial, constituit din 11 microtubuli, denumit axonemă, o membrană fină de acoperire a acesteia şi din mitocondrii dispuse în segmentul proximal al cozii. Mişcarea flagelară a cozii este asigurată de energia rezultată din scindarea ATP mitocondrial, de către ATPaza filamentară. Întregul proces de formare şi maturare a spermatozoizilor durează 70–75 de zile. Un rol important în spermatogeneză revine celulelor Sertoli. Aceastea sunt celule mari, dispuse printre elementele constitutive ale epiteliului germinal de la membrana bazală până în lumenul tubilor seminiferi, cu rol nutritiv şi secretor al lichidului spermatic cu pH alcalin (7,5–8,2). Totodată, celulele Sertoli contribuie la transformarea spermatidelor în spermatozoizi şi la eliberarea unor factori hormonali reglatori ai spermatogenezei, cum sunt estradiolul, inhibina şi factorul inhibitor müllerian.

După formarea în tubii seminiferi, spermatozoizii sunt supuşi unui proces de migrare spre epididim, canalul deferent şi veziculele seminale. La nivelul epididimului, spermatozoizii se maturează, devenind capabili de motilitate şi fertilizare. Mobilitatea spermatozoizilor maturi variază între 1–4 mm pe minut. Veziculele seminale nu sunt loc de depozitare a spermei, ci organe secretoare de prostaglandine, fructoză şi fibrinogen. În timpul procesului de emisiune a spermei, veziculele seminale secretă un material mucoid bogat în substanţe nutritive şi prostaglandine în canalul ejaculator. În timp ce substanţele nutritive (fructoză, acid ascorbic, fosfaţi, calciu etc.) asigură supravieţuirea spermatozoizilor până în momentul fertilizării ovulului, prostaglandinele favorizează fertilizarea, făcând mai receptiv mucusul cervical la spermă şi intensificând contracţiile peristaltice inverse ale uterului şi trompelor în vederea deplasării spermei spre ovare.

La rândul său, lichidul prostatic contribuie prin pH-ul alcalin la neutralizarea pH-ului acid al secreţiei vaginale şi la creşterea motilităţii şi fertilităţii spermatozoizilor. Acesta este bogat în citraţi şi fosfaţi de calciu, precum şi în fosfatază acidă, a cărei concentraţie creşte în cancerul de prostată. Sperma finală este un lichid vâscos, de culoare alb-gălbuie, cu reacţie slab alcalină şi miros caracteristic, ce conţine aproximativ 100 000 de spermatozoizi pe ml. Limita de fertilizare variază în jurul a 20 000 de spermatozoizi pe ml.

Reglarea hormonală a spermatogenezei. Transformarea în trepte a celulelor germinale primordiale ale tubilor seminiferi în spermatozoizi maturi se realizează cu ajutorul mai multor factori hormonali. Printre aceştia figurează FSH, LH şi hormonul de creştere, ca produşi de secreţie adenohipofizari, precum şi testosteronul şi estrogenii, ca hormoni gonadali.

FSH hipofizar intervine mai ales în etapa finală de transformare a spermatidelor în spermatozoizi (spermiaţie), cu participarea obligatorie a celulelor Sertoli. În lipsa sa, procesul de spermiaţie nu are loc. Pe de altă parte, LH stimulează celulele Leydig secretoare de testosteron. Acesta este indispensabil atât diviziunii mitotice, formatoare de spermatocite, cât şi diviziunii meiotice, de conversie a spermatocitului primar în spermatocit secundar.

Hormonul de creştere stimulează procesele metabolice bazale ale testiculelor, iniţiind diviziunea mitotică a spermatogoniilor şi transformarea lor in spermatocite. În sfârşit, estrogenii secretaţi de celulele Sertoli stimulate de FSH participă, alături de testosteron, la maturarea spermatozoizilor. La rândul său, spermatogeneza inhibă secreţia de FSH hipofizar prin intermediul inhibinei eliberate de celulele Sertoli.

Inhibina este o glicoproteină cu greutate moleculară între 10 000 şi 30 000 de daltoni, izolată din culturi de celule Sertoli şi prevăzută cu proprietatea de a inhiba secreţia de FSH prin relaţii de *feed-back* negativ. În timp ce FSH stimulează celulele Sertoli pentru a asigura nutriţia şi dezvoltarea spermatozoizilor, inhibina eliberată de celulele Sertoli inhibă secreţia de FSH (fig. 13.21). Astfel se menţine ritmul constant al spermatogenezei necesar funcţiei normale de reproducere la bărbat.

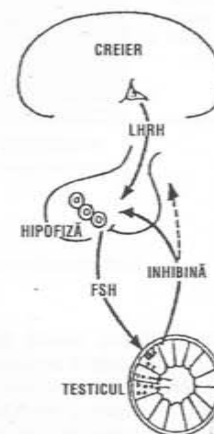


Fig. 13.21. Reglarea hipofizară a spermatogenezei.

13.3.2.2. Funcția endocrină a testiculelor

Această funcție constă în secreția hormonilor androgeni de către celulele Leydig situate în interstițiul dintre tubii seminiferi. Acestea constituie aproximativ 20% din masa testiculară. Rolul endocrin a fost cercetat cu ajutorul ablațiilor și grefelor testiculare sau al tratamentului de substituție cu preparate hormonale. Consecințele ablației diferă, în funcție de vârstă. Înainte de pubertate, castrarea oprește dezvoltarea organelor sexuale și împiedică apariția caracterelor secundare și a instinctului sexual. La adult, efectele castrării sunt mai puțin evidente, limitându-se la involuția organelor sexuale și reducerea virilității. Administrarea de extracte totale sau hormoni androgeni îndepărtează consecințele funcționale și metabolice ale ablației ori insuficienței testiculare produse atât înainte de pubertate, cât și la adult.

Hormonii sexuali masculini (androgeni) sunt *testosteronul, dihidrotestosteronul* și *androstendionul*. Toți sunt compuși steroizi sintetizați din colesterol sau din acetil coenzima A de către celulele Leydig testiculare și în mai mică măsură de celulele producătoare de androgeni ale zonei reticulate corticosuprarenale. Secreția zilnică de testosteron (7 mg/zi la adult) predomină de departe asupra celorlalți doi hormoni testiculari și, de aceea, acesta este considerat principalul hormon androgen, deși o mică parte este convertit la nivel tisular cu ajutorul 5-alfa steroid reductazei în derivatul său mai activ, dihidrotestosteronul. Datorită acestui fapt, testosteronul a fost considerat drept prohormon al dihidrotestosteronului. Concentrația plasmatică a hormonilor testiculari este de 200–300 ng/dl până la pubertate și 600–700 ng/dl la adult (testosteron = 590 ng/dl).

După lansarea în circulație, testosteronul se găsește sub formă legată de o albumină sau globulină plasmatică timp de 15–30 de minute. O parte din testosteronul circulant este fixat în țesuturi și transformat în dihidrotestosteron sau 5 alfa-androstandiol, iar restul este degradat în produși inactivi la nivel hepatic, în vederea eliminării sub formă conjugată pe cale intestinală sau urinară.

Funcțiile testosteronului sunt intim legate de dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare la bărbat. În cursul vieții fetale și în săptămânile următoare nașterii, secreția de testosteron este stimulată de gonadotrofina corionică de origine placentară. Ulterior, secreția de testosteron încetează, până la declanșarea pubertății sub influența gonadotrofinelor hipofizare. După 50 de ani, ea scade rapid, ajungând la 20% din valoarea maximă la vârsta de 80 de ani.

În timpul dezvoltării fetale, testosteronul favorizează creșterea organelor genitale specifice sexului și coborârea testiculelor în scrot în ultimele două luni de gestație. În cazul în care coborârea nu a avut loc înainte de naștere, administrarea de testosteron sau de gonadotrofină hipofizară stimulatoare a secreției celulelor Leydig o va realiza în zilele sau săptămânile care urmează.

La pubertate, secreția de testosteron stimulează dezvoltarea atât a organelor genitale până la vârsta de 20 de ani, cât și a caracterelor sexuale secundare (pilozitate pubiană, toracică și facială, îngroșarea vocii și pielii, dezvoltarea musculaturii scheletice etc.). Proprietățile stimulante cutanate, soldându-se cu hipersecreția glandelor sebacee, determină adeseori acnee la adolescenți.

Efectele biologice ale hormonilor testiculari pot fi clasificate după locul sau modul lor de acțiune în androgenice și anabolice.

La rândul lor, efectele androgenice sunt parțial definite în cazul testosteronului și dihidrotestosteronului atât în perioada fetală, cât și în timpul creșterii pubertare. Astfel, în timp ce testosteronul stimulează în perioada fetală dezvoltarea diferențiată a epididimului, vaselor deferente și veziculelor seminale, dihidrotestosteronul asigură formarea penisului, uretrei peniene, scrotului și prostatei. În timpul creșterii pubertare, testosteronul stimulează mai ales spermatogeneza și dezvoltarea penisului, veziculelor seminale, laringelui și musculaturii scheletice, iar dihidrotestosteronul acționează cu predominanță asupra prostatei, scrotului, pilozității, glandelor sebacee și secreției prostatice. Pe plan comportamental, testosteronul stimulează potența și libidoul. La adult, efectele androgenice ale celor doi hormoni testiculari sunt intricate și întregite de chelie, îngroșarea pielii și anumite particularități ale efectelor anabolice. Acestea își pun de altfel amprenta pe toate acțiunile fizio-farmacologice ale hormonilor testiculari.

Efectele anabolice asigură creșterea, maturizarea și virilizarea pubertară în general, ca urmare a activării sintezei proteice și metabolismului fosfo-calcic la nivelul diverselor țesuturi și organe (musculatură scheletică, matrice osoasă, măduvă hematopoietică, țesut nervos etc.) și mai ales al celor implicate în funcția de reproducere. Ajunși la nivel celular, hormonii testiculari se fixează pe un receptor citoplasmatic comun,

care îi deplasează în nucleu pentru a acționa asupra ADN cromozomial, stimulând ARN-polimeraza și formarea de ARN ca principal loc de sinteză a proteinelor. Printr-un astfel de mecanism de intensificare a sintezei proteice se realizează creșterea masei musculare în timpul pubertății și efectele anabolizante clasice ale hormonilor testiculari la adult și vârstnici. Îmbunătățind vigoarea și forța musculară, testosteronul poate fi folosit la vârstnici ca „hormon de întinerire". Asupra oaselor, hormonii testiculari exercită în perioada pubertară efecte de intensificare a osteosintezei și creșterii în lungime, ca urmare a formării crescute de matrice osoasă și depunerii sărurilor de calciu. Paralel cu îngroșarea oaselor, în perioada postpubertară se produce osificarea cartilajului de creștere și încetarea dezvoltării staturale. La adult, testosteronul provoacă retenție de azot, sodiu și apă prin mecanismul activării proceselor de resorbție tubulară. Cantitățile mari de testosteron produc creșterea metabolismului bazal și a numărului de hematii circulante cu 10–20%. La nivel hepatic este inhibată sinteza de globuline de legare și transport al cortizolului și hormonilor tiroidieni.

Reglarea secreției de hormoni testiculari. Funcția sexuală la bărbat este, ca și la femeie, sub controlul permanent al gonadotrofinelor hipofizare, cu acțiune distinctă asupra secreției exocrine și endocrine a testiculelor. Spre deosebire de spermatogeneză, care depinde de activitatea reglatoare a FSH, secreția endocrină a testiculelor este sub influența stimulatoare a LH hipofizar. Acesta se mai numește și ICSH *(interstitial cell stimulating hormone),* întrucât stimulează celulele interstițiale descrise de Leydig. Pentru a sublinia rolul LH, identic din punct de vedere chimic cu ICSH în reglarea secreției hormonale testiculare, s-a descris axul hipofiză-celulă Leydig. Acesta funcționează după principiul conexiunii inverse, realizând relații de *feed-back* negativ și pozitiv, cu participarea hormonilor testiculari, pe de o parte, și a factorului hipotalamic eliberator de gonadotrofine hipofizare, pe de altă parte. Hipotalamusul reprezintă calea comună finală prin care toate excitațiile exteroceptive, interoceptive și intercentrale influențează activitatea complexului hipotalamo-hipofizo-gonadal atât la femeie, cât și la bărbat. De aici, rolul pozitiv sau negativ al diverșilor stimuli neuro-reflecși și psiho-emoționali asupra fertilității. Deși hipofiza secretă două gonadotrofine, hipotalamusul asigură eliberarea pulsatilă a acestora cu ajutorul unui singur neurohormon, denumit impropriu LHRH *(luteinizing hormone releasing hormone)* sau gonadoliberină. Sub influența acestuia este stimulată secreția de LH (ICSH), care, la rândul său, provoacă hiperplazia celulelor Leydig din testicul și producția crescută de hormoni testiculari de la pubertate până la bătrânețe. Secreția de testosteron, ca principal hormon androgen, este direct proporțională cu cantitatea de LH lansată în circulație. Prolactina potențează efectul stimulant al LH hipofizar asupra producerii și secreției de testosteron. În timpul gestației, placenta secretă mari cantități de gonadotrofină corionică cu structură aproape identică cu a LH și cu acțiune stimulatoare asupra celulelor Leydig ale fetusului, în vederea producerii de testosteron necesar dezvoltării organelor sexuale masculine.

Excesul de testosteron circulant inhibă secreția de LH atât direct, cât și indirect, prin intermediul LHRH hipotalamic. Astfel, testosteronul își limitează propria-i secreție prin relațiile sale de *feed-back* cu complexul hipotalamo-hipofizar (fig. 13.22). Când concentrația testosteronului circulant este scăzută, lipsa inhibiției hipotalamice duce la revenirea secreției normale a acestuia. Prin intermediul releului umoral hipotalamic se realizează nu numai autoreglarea secreției exocrine și endocrine testiculare, ci și apariția și instalarea pubertății.

Pubertatea apare odată cu activitatea secretorie a hipotalamusului de LHRH. După ce, în perioada copilăriei, hipotalamusul nu a secretat factori eliberatori de gonadotrofine hipofizare, acesta începe să producă și să elibereze LHRH la vârsta pubertății. Secreția de LHRH nu apare când conexiunile interneuronale dintre hipotalamus și formațiunile nervoase înconjurătoare nu sunt intacte. Deși mecanismul intim al declanșării pubertății nu este deplin lămurit, se pare că este vorba de un proces de maturare a releelor neuronale dintre hipotalamusul secretor al LHRH și nucleii amigdalieni din lobul temporal. Unitatea funcțională

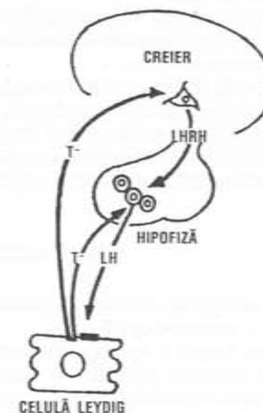


Fig. 13.22. Autoreglarea gonadotrofinelor hipofizare de către hormonii ovarieni. T-, inhibiție testosteronică.

existentă între hipotalamus, hipofiză și celulele Leydig asigură concentrația normală a testosteronului din sânge, cu slabe variații diurne (cu 20–25% mai mari la ora 8 dimineața decât la ora 18 după-amiază). La inhibiția reciprocă dintre gonadotrofinele hipofizare și hormonii testiculari participă în oarecare măsură și estradiolul, ca metabolit tisular al testosteronului.

După 50 de ani, secreția de testosteron scade progresiv, ca urmare a deficitului de LH circulant, determinând uneori fenomene de climacterium la bărbat, asemănătoare cu simptomele de menopauză ale femeii (bufeuri, sufocare, dezechilibre psihice etc.). Acestea beneficiază de tratamentul de substituție cu hormoni testiculari naturali sau de sinteză.

13.4. TIROIDA

Derivată embriologic din canalul tireoglos, glanda tiroidă se găsește la toate vertebratele, îndeplinind un important rol metabolic, de reglare și menținere în limite normale a reacțiilor chimice eliberatoare de energie la nivel celular. La om, tiroida se dezvoltă lateral și inferior cartilajului cricoid, de o parte și de alta a traheei, fiind formată din doi lobi uniți printr-un istm, cu greutate medie de 12–25 g.

Structural, țesutul glandular tiroidian este constituit dintr-un mare număr de foliculi sau acini secretori ai unui lichid vâscos, denumit coloid folicular, de către celulele epiteliale cuboidale ale acestora. Polul apical al celulelor secretoare prezintă vilozități care măresc suprafața de contact cu coloidul. Marginal celulelor foliculare se găsesc celulele parafoliculare, al căror rol endocrin a fost precizat de abia în ultimele decenii.

Pe plan funcțional, s-a constatat că, în starea de inactivitate glandulară, foliculii sunt mari, coloidul este abundent, iar celulele foliculare devin plate. Modificări de sens invers apar în condiții de activitate secretorie intensă a țesutului glandular tiroidian.

Primele indicații asupra rolului posibil endocrin al glandei tiroide provin de la clinicienii care au descris încă din secolul trecut (Basedow, 1840) tulburările caracteristice hiperfuncției tiroidiene de cauză patologică. Din aceeași perioadă datează observațiile clinice privind dezechilibrele funcționale și morfogenetice din insuficiența tiroidiană, reproduse de Kocher (1883) la diferite animale cu mixedem experimental după tiroidectomie chirurgicală. Lipsa secreției tiroidiene se însoțește de scăderea metabolismului bazal cu 30–40% sub valorile normale.

Îndepărtarea atât a manifestărilor clinice, cât și a dezechilibrelor metabolice produse de extirparea tiroidei după administrare de extracte tiroidiene a determinat cercetări minuțioase privind factorii hormonali activi din aceste extracte.

Mai întâi, Baumann (1895) a semnalat prezența în concentrații mari a iodului în coloidul tiroidian, sub forma unei combinații iodoproteice, denumită tiroglobulină de către Ostwald (1899). Ulterior, Kendall (1914) izolează principalul hormon tiroidian – tiroxina – prin hidroliza tiroglobulinei, căreia Harrington și Barger (1927) i-au stabilit apoi structura chimică. În 1952, Gross și colab. au identificat în plasma sanguină cel de al doilea hormon tiroidian, triiodtironina.

13.4.1. BIOSINTEZA HORMONILOR TIROIDIENI

Ca produși de secreție ai glandei tiroide, tiroxina (T_4) și triiodtironina (T_3) rezultă din iodarea succesivă a aminoacidului tirozina.

Prima treaptă a formării hormonilor tiroidieni este reprezentată de transferul iodului anorganic din plasmă în interiorul foliculilor și concentrarea sa în coloidul folicular. Fenomenul se realizează prin transport activ, cu participarea ATP și a pompei de iod de la nivelul membranelor bazale celulare ale acinilor glandulari. Concentrația iodului în coloidul folicular este de 30–50 de ori mai mare decât în sânge și poate atinge valori de 250–350 în condițiile iodocaptării maxime. În afara participării la procesul de transport și captare a iodului, celulele tiroidiene sintetizează la nivelul reticulului endoplasmatic și secretă în interiorul foliculului tiroglobulina și enzimele necesare biosintezei de hormoni tiroidieni.

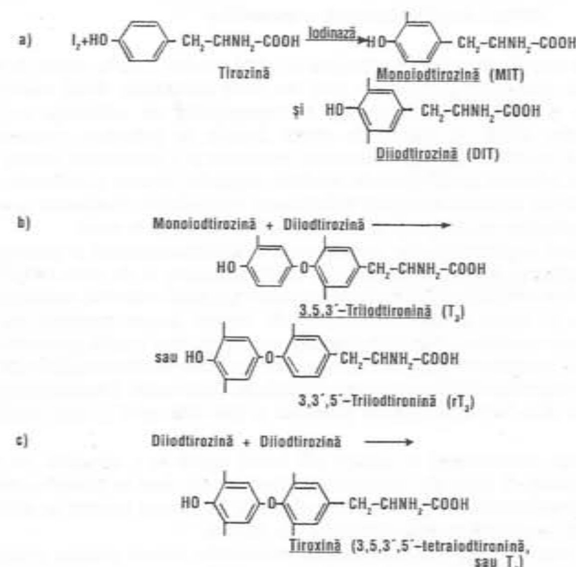


Fig.13.23. Biosinteza hormonilor tiroidieni.

Tiroglobulina, ca principal constituent al coloidului folicular, este o glicoproteină cu greutate moleculară mare, de 660 000 de daltoni. Fiecare macromoleculă de tiroglobulină conține 25 de molecule de tirozină, principalul substrat al sintezei hormonilor tiroidieni. Biosinteza propriu-zisă se realizează în trepte, prin iodinarea succesivă a tirozinei (fig. 13.23).

Sub influența unei iodinaze, iodul în prealabil oxidat de către peroxidază se fixează pe nucleul fenolic al tirozinei din tiroglobulină, devenind organic și dând naștere mai întâi monoiodtirozinei și apoi diiodtirozinei. Din cuplarea a două molecule de diiodtirozină, însoțită de pierderea aminoacidului alanina, rezultă tetraiodtironina sau tiroxina.

Prin condensarea unei molecule de monoiodtirozină cu o moleculă de diiodtirozină se formează triiodtironina. Tiroida normală umană conține 23% monoiodtirozină, 33% diiodtirozină, 35% tiroxină și 7% triiodtironină. Un alt compus iodurat prezent însă în cantități infime (sub 1%) în coloidul tiroidian este revers-triiodtironina (rT_3), ca formă inactivă de rezervă a triiodtironinei.

Sinteza normală de hormoni tiroidieni necesită la adult un aport zilnic de 60–100 mg de iod anorganic. Aceste necesități pot fi acoperite prin ingestia de aproximativ 250–300 mg de iod în 24 de ore. Cum doar o treime din iodul ingerat zilnic participă la biosinteza hormonilor tiroidieni, restul se elimină pe cale renală sau se depune în mușchi, oase și piele.

Eliberarea tiroxinei și triiodtironinei din structura complexă a tiroglobulinei se realizează după preluarea acesteia prin pinocitoză de către celulele foliculare, urmată de proteoliză cu ajutorul unor proteinaze lizozomale, în vederea lansării lor în circulație. În timpul digestiei moleculelor de tiroglobulină se eliberează suficiente cantități de mono- și diiodtirozină, care sunt deiodate, permițând iodului rezultat să reintre în ciclul proceselor de biosinteză a hormonilor tiroidieni. O cantitate mică din tiroxina circulantă este de asemenea deiodată, transformându-se în triiodtironină. În timp ce tiroxina reprezintă peste 90% din hormonii tiroidieni circulanți, triiodtironina nu depășește 10%. Eliberarea zilnică este de aproximativ 90 mg de tiroxină și de până la 35 mg de triiodtironină. Deși se eliberează în cantități mai mici, acțiunile metabolice ale triiodtironinei sunt de 3–4 ori mai puternice decât ale tiroxinei la nivelul celulelor-țintă, periferice. În

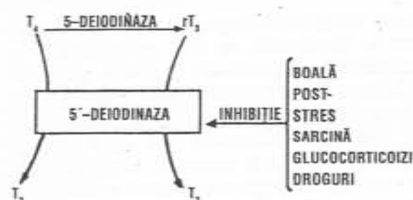


Fig. 13.24. Factorii de inhibare a 5´-deiodinazei.

schimb, durata acestora este de 4–5 ori mai lungă în cazul tiroxinei decât al triiodtironinei. La nivelul țesuturilor, cea mai mare parte din tiroxină este deiodată cu ajutorul *5´-deiodinazei*, formând triiodtironină activă (T_3) sau revers T_3 inactivă, de rezervă. Pe această bază s-a emis ipoteza că tiroxina îndeplinește rol de prohormon și că adevăratul hormon tiroidian ar fi triiodtironina. Concentrația acesteia în plasmă depinde nu numai de secreția glandulară, ci și de activitatea 5´-deiodinazei microzomale din ficat și rinichi. Unele boli catabolice, perioada de gestație și mai ales glucocorticoizii eliberați în timpul diverselor forme de stres inhibă activitatea 5´-deiodinazei, reducând producerea de T_3, în favoarea creșterii rT_3 (fig. 13.24).

Transportul celor doi hormoni tiroidieni la țesuturi se face predominant sub formă legată de proteine plasmatice: aproximativ 2/3 se combină cu o globulină (TBG – *thyroxine binding globulin*), 1/4 cu o prealbumină (TBPA) și 1/10 cu o albumină (TBA). Doar 0,03% din T_4 plasmatică și 0,3% din T_3, se găsesc în stare liberă. Afinitatea proteinelor plasmatice este de peste 10 ori mai mare pentru tiroxină decât pentru triiodtironină. De aceea, eliberarea tiroxinei la nivelul țesuturilor este mult mai lentă. Datorită acestui fapt, concentrația tiroxinei din sânge se reduce la jumătate în aproximativ 6,5 zile, în timp ce triiodtironina necesită doar 1,3 zile. Forma legată de proteinele plasmatice asigură rezerve suficiente de hormoni tiroidieni circulanți și totodată evită pierderile pe cale urinară, datorită incapacității sale de a traversa membrana filtrantă glomerulară. Concentrația plasmatică totală și liberă a hormonilor tiroidieni, precum și perioada de înjumătățire a acestora sunt următoarele (tabelul 13.IV).

TABELUL 13.IV

Concentrația hormonilor tiroidieni în sânge
(după Best și Taylor, 1985)

Hormoni tiroidieni	*Concentrația medie în ng/ml*		*Perioada de înjumătățire în zile*
	Totală	*Liberă*	
Tiroxină (T_4)	80	0,03	6,5
Triiodtironină (T_3)	1,2	0,004	1.3
Revers T_3 (rT_3)	0,4	0,00098	0,1

La menținerea concentrației sanguine normale participă atât procesele de biosinteză și eliberare, cât și reacțiile enzimatice de inactivare și eliminare.

Inactivarea hormonilor tiroidieni se realizează prin deiodări succesive urmate de dezaminări ale lanțului lateral și conjugarea cu un glucuronid sau sulfat în vederea eliminării lor urinare. Glucuronoconjugarea are loc în ficat, iar sulfoconjugarea se produce în rinichi. Prin transaminare sau dezaminare oxidativă se obțin analogi piruvici corespunzători iodtironinelor, care sunt apoi transformați prin decarboxilare în derivați acetici ai acestora, de tipul acizilor 3,5,3´,5´-tetraiodtiroacetic (TETRAC) sau 3,5,3´-triiodtiroacetic (TRIAC). Aceștia ar constitui, după unii autori, forme imediate active la nivelul receptorilor celulari, deși activitatea lor biologică nu depășește 20% din cea a tiroxinei.

13.4.2. ACȚIUNILE BIOLOGICE ALE HORMONILOR TIROIDIENI

Efectele biologice multiple ale hormonilor tiroidieni au la bază două acțiuni principale: intensificarea reacțiilor metabolice și stimularea proceselor de creștere și dezvoltare la copil. Latența și durata diferită a acestora se datorește particularităților secreției, transportului și inactivării hormonilor respectivi. În cazul tiroxinei, de exemplu, efectele metabolice specifice apar după o perioadă de latență de 2–3 zile și durează 4–6 săptămâni, atingând valori maxime după 10–12 zile de la administrare. Acțiunile triiodtironinei sunt

mai prompte, dar de mai scurtă durată. Ele apar după 6–12 ore și devin maxime în următoarele 2–3 zile. Spre deosebire de iodtironine (T_3 și T_4), tirozinele iodate (MIT și DIT) sunt, ca și rT_3, inactive. Cele două iodtironine produc efecte identice, deși T_3 este hormonul tiroidian cu cea mai înaltă activitate biologică, iar efectele tiroxinei depind în mare măsură de conversiunea intracelulară a acesteia în triiodtironină.

Pe plan metabolic, hormonii tiroidieni cresc consumul de oxigen și metabolismul energetic al tuturor țesuturilor și organelor, excepție făcând doar creierul, splina, plămânii, retina și gonadele. Ca urmare a intensificării reacțiilor oxidative celulare, metabolismul bazal poate crește cu 60–100% peste valorile normale ori de câte ori secreția tiroidiană este în exces. La animalul tireopriv sau subiectul mixedematos, metabolismul bazal scade până la –35%, iar administrarea de tiroxină îl readuce la normal. La subiecții normali, efectul hipermetabolizant al tiroxinei este proporțional cu doza administrată. Întrucât la homeoterme aproape 40% din producția de căldură este sub controlul tiroidian, paralel cu activarea reacțiilor oxido-reductoare celulare și creșterea metabolismului bazal, hormonii tiroidieni intensifică procesele termogenetice. Efectele calorigene ale acestora, atribuite inițial decuplării fosforilărilor oxidative, se datorează activării Na^+,K^+-ATPazei membranare (Smith și Edelman, 1979) și transportului cuplat al ionilor de Na și K cu al glucozei și aminoacizilor în vederea formării și utilizării crescute de ATP, ca principal substrat energetic celular.

Paralel cu activarea transportului membranar, hormonii tiroidieni accelerează degradarea nutrimentelor la nivel mitocondrial, în scopul eliberării de energie, inclusiv calorică.

Metabolismul proteic este afectat de hormonii tiroidieni atât în sensul intensificării proceselor catabolice de degradare și uzură, cât și al celor anabolice, de sinteză, creștere și dezvoltare. Când tiroxina sau triiodtironina sunt administrate experimental, sinteza proteică apare crescută la nivelul tuturor țesuturilor. Într-un prim moment este stimulat procesul de translație de la nivelul ADN nuclear, ca urmare a creșterii activității polimerazelor I și II ale ARN în prezența complexului hormon-receptor. Cea de a doua etapă, de transcripție, apare ulterior, după ore sau zile, și este cauzată de sinteza crescută a ARN la nivelul genelor. Aceasta este urmată de creșterea generalizată a sintezei de proteine celulare.

Stimularea genelor se realizează prin combinarea triiodtironinei rezultate din deiodinarea tiroxinei în celulă cu o proteină receptoare de la nivelul nucleului celular, care, la rândul său, duce la activarea formării de ARN mesager și proteine ribozomale.

Un loc important revine sintezei de protein-enzime.

După aproximativ o săptămână de la administrarea hormonilor tiroidieni, peste 100 de enzime intracelulare apar crescute. Ca exemplu poate fi dată alfa-glicerofosfat dehidrogenaza, enzimă glicolitică a cărei activitate este de peste 6 ori mai mare, contribuind la degradarea rapidă a hidrocarbonatelor sub influența tiroxinei. Enzimele oxidative mitocondriale sunt, de asemenea, crescute și mult mai active. În general, mitocondriile din majoritatea celulelor organismului cresc în mărime și în număr, în vederea formării unor cantități mai mari de ATP și energizării în felul acesta a funcțiilor celulare.

Concentrațiile mari de hormoni tiroidieni determină însă creșterea exagerată și umflarea mitocondriilor, urmată de decuplarea reacțiilor de fosforilare oxidativă și producerea unor mari cantități de căldură, dar cu puțin ATP.

În afara metabolismelor proteic și glucidic, hormonii tiroidieni afectează substanțial mobilizarea și metabolizarea lipidelor. Constituind principala sursă de energie, depunerile de grăsime ale organismului sunt într-o măsură mai mare folosite ca substrat energetic decât celelalte elemente tisulare. Mobilizarea lipidelor din țesutul grăsos este întregită de creșterea acizilor grași liberi în plasmă și de accelerarea oxidării lor la nivel celular. Concomitent, hormonii tiroidieni scad conținutul în colesterol, fosfolipide și trigliceride al sângelui. Fenomene inverse, de creștere a lipidelor sanguine apar în cazurile de hipotiroidie, asociate adeseori cu manifestări clinice de tip aterosclerotic.

Acțiunea hipermetabolizantă exercitată asupra celor trei metabolisme de către hormonii tiroidieni se traduce nu numai prin creșterea metabolismului bazal și a temperaturii corporale, ci se însoțește de scădere în greutate. Fenomene inverse, de creștere a greutății corporale, apar în hipotiroidii ca urmare a retenției de apă și acumulării de lipide nemetabolizate.

Cea de a doua categorie de efecte biologice ale hormonilor tiroidieni este reprezentată de stimularea creșterii și maturării. Edificator din acest punct de vedere este exemplu mormolocilor, a căror metamorfoză apare accelerată și intens activată. La om și alte mamifere, hormonii tiroidieni stimulează osificarea

encondrală, creşterea liniară şi maturarea centrilor de creştere epifizară din oase în perioada copilăriei. La hipotiroidieni, ritmul de creştere este, dimpotrivă, mult încetinit. Erupţia şi creşterea dinţilor sunt, de asemenea, stimulate de prezenţa hormonilor tiroidieni. Aceştia deţin un rol important în creşterea şi dezvoltarea normală a sistemului nervos central atât în timpul vieţii fetale, cât şi în primii ani de viaţă postnatală. Procesele de mielinizare şi ramificare neuronală (axonală şi dendritică) sunt profund influenţate de excesul sau deficitul secretor de hormoni tiroidieni. Glanda tiroidă începând să funcţioneze la om din luna a patra de viaţă uterină, secreţia sa intervine în maturarea anumitor centri nervoşi şi cerebralizare în general. Hipotiroidia instalată în timpul dezvoltării sistemului nervos determină reducerea numărului de neuroni şi terminaţii neuronale, precum şi încetinirea procesului de mielinizare. Pe plan neuro-psihic se instalează fenomene de întârziere mentală de diferite grade, ajunse adeseori până la stadiul de cretinism ireversibil. Efectele hiperfuncţionale tiroidiene sau ale administrării exogene de tiroxină asupra sistemului nervos sunt reprezentate de creşterea excitabilităţii, emotivităţii şi capacităţii de răspuns, ideaţie şi învăţare, hiperreflexie cu scurtarea perioadei de latenţă, nervozitate, tremor, anxietate şi insomnii.

Hiperexcitabilitatea nervoasă interesează ambele componente ale sistemului nervos, intensificând nu numai activitatea somato-psihică, ci şi reflectivitatea neuro-vegetativă, cu răsunetul corespunzător asupra diverselor organe efectoare. Un rol important revine sinergismului dintre hormonii tiroidieni şi sistemul nervos simpatic. Unele efecte metabolice ale T_4 şi, mai ales, ale T_3, cum sunt creşterea metabolismului bazal, glicoliza, lipoliza şi producerea de căldură, se întâlnesc şi în cazul catecolaminelor simpatico-adrenale. Hormonii tiroidieni, deşi nu influenţează conţinutul în adrenalină şi noradrenalină al plasmei sau urinei, cresc nivelul cAMP, mesagerul biochimic clasic de ordinul doi al catecolaminelor. Pe această bază s-a făcut presupunerea că T_4 şi T_3 măresc reactivitatea tisulară la catecolaminele circulante, activatoare ale sistemului adenilat ciclază-cAMP.

Interacţiunea dintre hormonii tiroidieni şi sistemul nervos simpatic pare a fi mai complexă, întrucât aceştia cresc şi numărul de receptori beta-adrenergici în inimă şi vase, iar blocantele adrenergice reduc manifestările cardio-vasculare la hipertiroidieni (Berne şi Levy, 1983). Printr-un astfel de mecanism complex, ritmul şi debitul cardiac sunt crescute, în timp ce forţa de contracţie a inimii scade progresiv, ca urmare a catabolismului proteic exagerat, ducând la decompensare şi insuficienţa cardiacă din tireotoxicoză. La rândul său, fluxul sanguin tisular creşte sub influenţa produşilor de intensă degradare metabolică, mai ales la nivelul pielii, pentru a satisface necesităţile crescute ale eliminării excesului de căldură prin iradiere, sudaţie şi evaporare. Presiunea sanguină generală prezintă creşteri moderate şi limitate, în majoritatea cazurilor, la presiunea sistolică. Ritmul şi amplitudinea respiraţiei apar însă constant activate, ca urmare a intensificării consumului de oxigen şi formării bioxidului de carbon de către hormonii tiroidieni. La nivelul tractului gastro-intestinal, aceştia stimulează atât ingestia de alimente şi secreţia sucurilor digestive, cât şi motilitatea intestinală, determinând binecunoscuta hiperfagie şi diaree a hipertiroidienilor.

Fluxul plasmatic renal, filtrarea glomerulară şi transportul tubular maxim pentru glucoză, creatină şi alte substanţe apar crescute în prezenţa hormonilor tiroidieni.

La rândul său, secreţia unor glande endocrine este profund influenţată de hormonii tiroidieni. Este cazul secreţiei crescute atât de insulină şi glucocorticoizi, cât şi de hormon paratiroidian, ca urmare a efectelor produse de hormonii tiroidieni asupra metabolismelor glucidic, protidic şi fosfo-calcic. Acţiunile catecolaminelor, glucagonului, cortizolului şi hormonului de creştere sunt potenţate. Un rol important deţin hormonii tiroidieni şi în reglarea funcţiei de reproducere atât la bărbat, cât şi la femeie. Lipsa acestora provoacă la bărbat dispariţia libidoului, iar excesul lor se însoţeşte frecvent de impotenţă. La femei apare dismenoree cu metroragii, în caz de deficit secretor tiroidian, şi oligomenoree sau chiar amenoree, în hipertiroidii. Aceste efecte nu sunt specifice, ci rezultă din acţiunile metabolice directe şi indirecte hipofizare, de reglare şi control al funcţiilor gonadale.

Metabolismul vitaminelor lipo- şi hidrosolubile este, de asemenea, afectat de hormonii tiroidieni, ca urmare a intensificării proceselor metabolice şi a creşterii nevoilor de coenzime celulare. În hipertiroidism, de exemplu, se consumă atât cantităţi mai mari de vitamine liposolubile (A, D, E), cât şi hidrosolubile (tiamină, riboflavină, B_{12}, C etc.).

Mecanismul de acţiune al hormonilor tiroidieni este intracelular şi are la bază, după cum s-a văzut, intensificarea proceselor metabolice nucleare şi ribozomale, pe de o parte, şi mitocondriale, pe de altă parte. La nivelul receptorilor nucleari, T_3, rezultată în mare parte din conversia lui T_4, prezintă o afinitate de legare

de aproximativ 20 de ori mai mare decât a produsului de bază. Complexul hormon-receptor accelerează transcripţia şi translaţia sintezei de protein-enzime nucleare şi ribozomale, de tipul polimerazelor şi fosfoprotein kinazelor, urmată de cea a enzimelor oxido-reductoare mitocondriale (NADPH, citocrom oxidaza, citocrom C reductaza, malic dehidrogenaza, succin dehidrogenaza, alfa-glicerofosfat dehidrogenaza etc.), cu consecinţele metabolice şi funcţionale menţionate. În cazul stimulării proceselor de creştere prin mecanismul activării sintezei de proteine, s-a stabilit că T_3 intensifică producerea unui ARN specific hormonului de creştere şi că însăşi eliberarea acestuia de la nivelul celulelor secretoare hipofizare este activată de hormonii tiroidieni (Berne şi Levy, 1983). În lipsa acestora, unele gene nu răspund la inductorul principal, hormonul de creştere. În plus, hormonii tiroidieni controlează sinteza altor receptori hormonali şi acţionează sinergic cu hormonul de creştere asupra producerii de somatomedine şi hiperplaziei condrocitelor. În felul acesta, acţiunea complexă a hormonilor tiroidieni contribuie substanţial la reglarea creşterii, diferenţierii şi maturizării ţesuturilor şi organismului, realizând dezvoltarea normală programată de codul genetic.

La rândul lor, efectele hipermetabolizante generatoare de energie, inclusiv calorică, se produc prin mecanismul intensificării reacţiilor oxido-reductoare mitocondriale cu consum crescut de oxigen şi substanţe energogene de tipul glucidelor, lipidelor şi vitaminelor. La realizarea acestora participă întregul organism, începând cu marile funcţii (cardio-vasculară, respiratorie şi digestivă) şi sfârşind cu echipamentul enzimatic nuclear şi mitocondrial.

Intensificând biosinteza de protein-enzime oxido-reductoare la nivel mitocodrial, triiodtironina creşte consumul de oxigen şi substraturi pentru oxidare de către enzimele respective. Pentru a asigura aportul crescut la nivel celular de O_2 şi substraturi de origine alimentară conţinătoare de energie potenţială, hormonii tiroidieni activează ventilaţia pulmonară, ingestia de alimente şi mobilizarea de glucide, lipide sau proteine, în vederea transportării lor pe cale sanguină şi a utilizării ca substrat energetic.

În funcţie de conţinutul în hormoni tiroidieni circulanţi, consumul de O_2 scade la om de la valoarea normală de 250 ml/min la eutiroidieni, până la 150 ml/min în cazul hipotiroidienilor sau creşte până la 400 ml/min la hipertiroidieni, determinând variaţii ale metabolismului bazal între –40% şi +80%.

13.4.3. REGLAREA SECREŢIEI HORMONILOR TIROIDIENI

Adaptarea secreţiei tiroidiene la necesităţile metabolice variabile ale organismului se realizează pe cale neurohormonală cu participarea complexului hipotalamo-hipofizar, pe de o parte, şi a hormonilor tiroidieni circulanţi, pe de alta. Rolul principal revine hormonului tireotrop adenohipofizar, denumit tireotrofină (TSH), de natură glicoproteică şi cu greutate moleculară de 28 000 daltoni. În timp ce hipofizectomia este urmată de atrofierea glandei tiroide şi aplatizarea epiteliului folicular, administrarea TSH intensifică producerea şi secreţia hormonilor tiroidieni.

Tireotrofina hipofizară activează captarea iodului în celulele glandulare şi sinteza iodtironinelor, intervenind în toate etapele biosintezei, şi, totodată, stimulează proteoliza tiroglobulinei şi lansarea T_3 şi T_4 în circulaţie. În plus, TSH intensifică creşterea numărului de celule tiroidiene, volumului glandular şi activităţii secretorii a acestora. Astfel, TSH stimulează toate formele de activitate a celulelor glandulare tiroidiene. În comparaţie cu proteoliza tiroglobulinei şi eliberarea hormonilor în sânge, care se produc în primele 30 de minute, celelalte efecte necesită ore sau chiar zile.

Acţiunile multiple ale TSH hipofizar asupra celulelor secretoare tiroidiene se realizează prin mecanismul activării sistemului adenilat ciclază-cAMP, cu participarea receptorilor membranari de la nivelul suprafeţei celulelor foliculare. cAMP rezultat, acţionând ca mesager intracelular de ordinul al II-lea, intensifică biosinteza şi activitatea principalelor enzime celulare tiroidiene, secreţia hormonală şi creşterea ţesutului glandular.

La rândul său, secreţia de TSH hipofizar este sub controlul neurohormonului hipotalamic TRH (hormon eliberator de tireotrofină) sau tireoliberină. Acesta este un tripeptid cu structura piroglutamil-histidilprolină, secretat de terminaţiile nervoase ale eminenţei mediane şi transportat la hipofiza anterioară pe calea sanguină a sistemului port hipotalamo-hipofizar. Blocarea sa reduce, nu suprimă, secreţia de TSH. Efecte inhibitoare, secundare asupra secreţiei de TSH exercită somatostatinul, concomitent cu inhibarea lansării în circulaţie a hormonului de creştere.

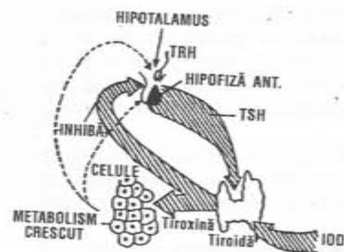


Fig. 13.25. Autoreglarea secreţiei de hormoni tiroidieni.

Unul din principalii factori neurogeni de stimulare a secreţiei de TSH cu participarea TRH hipotalamic îl constituie frigul. Expunerea la frig creşte consumul de oxigen şi metabolismul bazal atât la animalele homeoterme, cât şi la om. Reacţiile psiho-emoţionale afectează de asemenea secreţia de TSH şi TRH, concomitent cu fenomenele de predominanţă simpatică generalizată. Dispariţia acestor reacţii după secţionarea tijei hipofizare demonstrează că atât frigul, cât şi stările emoţionale acţionează asupra hipofizei prin intermediul releului hipotalamic.

În afară de TRH, un rol important în autoreglarea secreţiei tiroidiene revine T_3 şi T_4 din sângele circulant. Creşterea acestora în sânge sau LCR determină scăderea până la dispariţie a secreţiei de TSH.

Efectul inhibitor al hormonilor tiroidieni asupra TSH hipofizar se realizează prin reacţii de *feed-back* negativ exercitate atât la nivelul hipotalamic, cât şi asupra hipofizei anterioare (fig. 13.25).

După Guyton (1986), ar fi vorba de scăderea numărului de receptori sensibili la TRH ai celulelor hipofizare secretoare de TSH. Reducerea conţinutului în hormoni tiroidieni circulanţi din timpul eforturilor fizice intense, expunerii la frig sau altor solicitări metabolice este urmată de activarea complexului hipotalamo-hipofizo-tiroidian prin reacţii de *feed-back* pozitiv, în vederea restabilirii şi menţinerii în limite constante a concentraţiei sanguine a acestora. În comparaţie cu *feed-back*-ul hipofizar, cel hipotalamic este mai puţin eficient şi pare să opereze mai mult prin centrii termoreglatori, decât prin TRH propriu-zis. La hipertiroidieni, secreţia de T_4 şi T_3 este activată de un factor umoral stimulator de lungă durată, denumit LATS *(long acting thyroid stimulator)*. Acesta este o imunoglobulină prevăzută cu proprietăţi de anticorp, cu afinitate deosebită pentru receptorii membranari sensibili la TSH. Proprietăţile sale activatoare asupra secreţiei tiroidiene supleează deficitul de TSH circulant al majorităţii hipertiroidienilor şi se realizează prin mecanismul stimulării sistemului adenilat ciclază-cAMP, cu acţiune lentă şi de lungă durată (aproximativ 12 ore faţă de 1 oră în cazul TSH). Excesul de hormoni tiroidieni rezultat inhibă secreţia de TSH hipofizar. Fenomene similare, de reducere a secreţiei de TSH şi TRH, apar în cazurile de adenom tiroidian hipersecretor de T_4 şi T_3, ca urmare a reacţiilor de *feed-back* negativ produse asupra complexului hipotalamo-hipofizar.

Un alt reglator umoral al funcţiei secretorii tiroidiene este iodul însuşi, prevăzut cu o acţiune bifazică. Concentraţiile mici plasmatice favorizează biosinteza hormonilor tiroidieni, iar cele mari o inhibă prin mecanismul modificărilor de reactivitate la TSH a receptorilor de la nivelul celulelor foliculare, cu răsunetul corespunzător asupra adenilat ciclazei membranare.

În afara dozelor mari de iod (de 50–100 de ori superioare celor din plasma normală), efecte inhibitoare asupra secreţiei tiroidiene exercită tiocianaţii şi derivaţii de tiouracil (propiltiouracilul, metiltiouracilul) şi de imidazol (carbimazolul, metimazolul). În timp ce tiocianaţii inhibă competitiv transportul iodului în celulele tiroidiene spre coloidul folicular, derivaţii de tiouracil şi de imidazol blochează iodinarea tirozinei şi formarea iodtironinelor active (T_4 şi T_3). Deşi reduc biosinteza hormonală, ambele categorii de substanţe antitiroidiene predispun la dezvoltarea compensatoare a ţesutului glandular tiroidian.

Printr-un mecanism similar periferic, sărurile de litiu inhibă, ca şi dozele mari de iod, sinteza şi secreţia de hormoni tiroidieni. Dintre neurohormonii circulanţi, adrenalina stimulează secreţia de T_4 şi T_3 prin mecanismul activării receptorilor beta-adrenergici. În modul acesta, sinergismul dintre catecolamine şi hormonii tiroidieni are la bază fenomene de potenţare şi modulare reciprocă. Stresul puternic de diferite cauze, dimpotrivă, inhibă secreţia de TSH şi hormoni tiroidieni prin intermediul excesului de ACTH şi cortizol din sângele circulant.

13.5. PANCREASUL ENDOCRIN

În afara secreţiei acinoase exocrine, reprezentată de fermenţii pancreatici indispensabili digestiei intestinale (tripsină, amilază, lipază), pancreasul îndeplineşte un important rol endocrin. Dualitatea sa funcţională a fost stabilită în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, la scurt timp după ce Lancereaux (1877) a semnalat prezenţa unor leziuni pancreatice la pacienţii cu boala zahărului. Pornind de la această observaţie, Mehring şi Minkowski (1889) realizează la câine un tablou clinic şi umoral similar cu cel din diabetul zaharat uman prin pancreatectomie parţială sau totală. La rândul său, Laguesse (1893) aduce argumente morfologice în favoarea participării insulelor Langerhans (1869) la producerea secreţiei endocrine pancreatice, pe care Meyer o denumeşte sugestiv *insulină*, cu mult înainte de a fi fost izolată. Extragerea şi izolarea sa din pancreasul de bovidee au fost realizate în 1922 de către Collip, Banting, Best şi Mac Leod la câteva luni după ce Paulescu (1921) i-a semnalat prezenţa în extractele pancreatice, denumind-o pancreină. În 1926, Abel şi colab. au obţinut-o sub formă cristalizată, în 1955 Langer a stabilit structura chimică a acesteia, iar în 1966 Kung Yueh-Ting a realizat prima insulină sintetică.

Problema rolului endocrin al pancreasului s-a complicat însă din 1930 încoace, când Burger (1930–1935) atrage atenţia asupra factorului hiperglicemiant pancreatic denumit *glucagon*, sau HGF *(hyperglycemic-glycogenolytic factor)*. Cercetările care au urmat, precizând acţiunea antagonistă faţă de insulină a acestuia, au întregit tabloul participării pancreatice la reglarea hormonală a echilibrului glicemic.

Ţesutul glandular pancreatic este constituit din acini secretori de sucuri digestive în duoden şi din insulele Langerhans.

Ca structuri secretoare de hormoni pancreatici, insulele Langerhans, în număr de 20–30 de insule/mm^3, însumează aproximativ 1 milion, reprezentând doar 1–2%, din greutatea întregului pancreas. Ele conţin şase tipuri de celule, concentrate în regiunea capului pancreatic, din care primele patru (alfa, beta, gamma şi delta) asigură funcţia endocrină a pancreasului.

Celulele alfa, voluminoase, constituie 20–25% din totalul insulelor şi sunt sediul proceselor de secreţie a glucagonului.

Celulele beta sunt mai mici, dar mai numeroase (65% din insule), şi secretă insulină. În timp ce granulele alfa sunt insolubile în alcool, conţinutul granular al celulelor beta se solubilizează cu uşurinţă în soluţiile hidroalcoolice. Primele sunt distruse de cobalt, iar cele aparţinând tipului beta sunt degradate ireversibil de aloxan şi streptozotocin. Diabetul aloxanic este de altfel frecvent utilizat ca model experimental în cercetările de diabetologie.

La rândul lor, celulele delta negranulate par a îndeplini rol de elemente secretoare de somatostatin.

Dintre celelalte tipuri de celule, care nu depăşesc 5%, celulele gamma conţin urme de gastrină, iar celulele PP secretă polipeptidul pancreatic (PP).

Diabetul experimental realizat prin extirparea pancreasului se însoţeşte de profunde dereglări metabolice reprezentate de hiperglicemie, glicozurie, hiperazotemie, hiperlipemie, cetonemie, slăbire pronunţată, scăderea pH-ului şi a rezervei alcaline, dereglări ce se întâlnesc la majoritatea diabeticilor. Extractele pancreatice, ca şi tratamentul de substituţie cu insulina amendează dezechilibrele umorale şi nutriţionale create de perturbarea metabolismelor glucidic, lipidic şi protidic în lipsa insulelor Langerhans.

13.5.1. INSULINA

Insulina îşi datorează numele originii sale anatomice, insulare. Ea este un polipeptid, format din 51 de aminoacizi, dispuşi în două lanţuri peptidice, unite prin două punţi disulfidice. Lanţul peptidic A conţine 21 de aminoacizi, din care două molecule de cisteină reunite între ele printr-o punte –S–S. Lanţul peptidic B este constituit din 30 de aminoacizi, cu câte o moleculă de cisteină în poziţiile 7 şi 19 (fig. 13.26).

Cele două lanţuri sunt legate prin punţile disulfidice de la nivelul lui A_7–B_7 şi A_{20}–B_{19}. Ruptura acestor punţi duce la dispariţia acţiunilor metabolice ale insulinei. Greutatea sa moleculară de ansamblu este

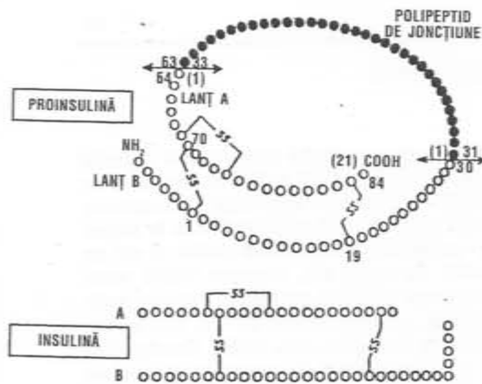


Fig. 13.26. Structura polipeptidică a insulinei.

de aproape 6 000, mai exact 5 734. În soluții, insulina formează cu ionii metalici agregate moleculare cu greutate moleculară mai mare (12 000 sau chiar 36 000) și cu resorbție mai lentă.

In vivo, celulele beta-insulare sintetizează hormonul activ dintr-un precursor denumit proinsulină, cu greutate moleculară de 9 000, constituit din 84 de aminoacizi. Sub influența unei proteaze celulare specifice de tip tripsinic sau kalicreinic, aceasta este clivată la două niveluri, eliberând lanțurile A și B ale insulinei și un polipeptid C de joncțiune, inactiv, format din 33 de aminoacizi. Mici diferențe în secvența aminoacizilor din structura proteică a insulinei pot apărea de la o specie la alta fără afectarea acțiunilor sale hormonale. Singurul risc îl constituie proprietățile antigenice, producătoare de anticorpi specifici inactivanți ai insulinei injectate. În condiții normale, inactivarea se realizează prin ruperea punților disulfidice cu ajutorul unei insulinaze hepatice, renale sau musculare, care reduce la jumătate activitatea insulinei circulante în aproximativ 10–15 min.

Metode de dozare. Dozarea insulinei din sânge se poate face fie cu metode biologice, fie radioimunologice. Primele obiectivează prezența acesteia prin acțiunile metabolice pe care le exercită asupra unor preparate biologice adecvate ca: efectul hipoglicemiant pe șobolanul cu diabet aloxanic, hipofizectomizat și suprarenalectomizat; captarea și utilizarea glucozei de către diafragmul sau țesutul adipos periependimar de șobolan etc.

Spre deosebire de metodele biologice, care permit identificarea unor concentrații mari, de 10–100 de microunități de insulină/ml, tehnicile radioimunologice sunt mai sensibile, decelând cantități mici, de sub o microunitate pe ml. La baza determinării radioimunologice a insulinei stau proprietățile sale antigenice semnalate de Berson și Yalow (1956). Plasma diabeticilor tratați cu insulină de porc conține anticorpi anti-insulinici, ce pot fi saturați cu hormonul radioactiv, al cărui grad de dislocare de către insulina prezentă în plasma cercetată permite stabilirea concentrației sale în proba respectivă. Pe acest principiu se bazează de altfel dozarea tuturor hormonilor cu structură peptidică, prevăzuți cu proprietăți antigenice. Cantitatea de insulină necesară scăderii glicemiei la 0,45 g/l la iepurele de 2 kg în inaniție de 24 de ore poartă numele de unitate fiziologică. Unitatea clinică reprezintă 1/3 din unitatea fiziologică. Etalonul internațional de insulină conține 24 U/mg de substanță activă.

Acțiunile insulinei se adresează în primul rând metabolismului glucidic. La câteva minute după administrarea intravenoasă a acesteia se produce o scădere brutală a concentrației glucozei din sânge. Efectele hipoglicemiante ale insulinei se datoresc creșterii consumului de glucoză la nivel celular, pe de o parte, și intensificării procesului de transformare și depozitare în țesuturi sub formă polimerizată de glicogen, pe de altă parte. Țesutul muscular și ficatul, ca principale organe de depozit, conțin în primul caz 200–300 g de glicogen, iar în cel de al doilea între 100 și 150 g.

Captarea și utilizarea glucozei de către mușchiul izolat cresc în prezența insulinei. Mai dificil de pus în evidență este acțiunea directă a acesteia la nivelul ficatului. La animalul pancreatectomizat, rezervele hepatice de glicogen scad chiar în condițiile hiperglicemiei. Adaosul de insulină restabilește conținutul în glicogen al ficatului, reducând debitul hepatic al glucozei (ficatul eliberează mai puțină glucoză decât primește). Intensificarea glicogenopexiei musculare și hepatice, dublată de catabolismul crescut al glucozei la nivelul celorlalte țesuturi, contribuie la realizarea hipoglicemiei insulinice.

În prezența insulinei, aproximativ o treime din glucidele alimentare sunt convertite în lipide (acizi grași și glicerol) prin intermediul plăcii turnante a metabolismului intermediar reprezentate de acetil coenzima A. Cupele de ficat provenind de la șobolanii diabetici nu încorporează acetatul în lanțul acizilor

grași. Adaosul de insulină stimulează sinteza acestora *in vitro,* crescând câtul respirator ca urmare a utilizării glucozei la sinteza de lipide. Paralel cu intensificarea consumului de glucide, insulina reduce utilizarea lipidelor, favorizând nu numai sinteza, ci și depozitarea lor în celulele adipoase sub formă de trigliceride. La nivelul adipocitelor, insulina activează transportul de glucoză și lipogeneza în același mod ca la nivelul ficatului și, totodată, inhibă acțiunea lipazei implicate în transformarea trigliceridelor în acizi grași liberi circulanți.

În lipsa insulinei și a metabolizării normale a glucozei la diabetici se produce intensificarea compensatoare a consumului de lipide, ca urmare a dezinhibării lipazei respective. Catabolizarea exagerată a lipidelor prin beta-oxidare favorizează sinteza de tipul acizilor acetoacetic și beta-hidroxibutiric, prezenți în cantități crescute în sângele diabeticilor.

Administrarea insulinei, restabilind metabolismul glucidic, acționează indirect asupra catabolismului lipidic, în sensul frânării sale și activării proceselor de biosinteză a acizilor grași pe seama consumului crescut de glucoză. De aici, utilizarea insulinei în cura de îngrășare și denumirea ei de hormon al abundenței (depunerii de energie).

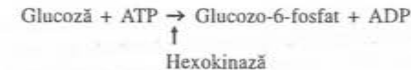
Paralel cu efectele hipoglicemiante și de activare a formării de lipide, insulina afectează substanțial și metabolismul proteic. În acest sens pledează atât proteoliza exagerată de la diabetici, cât și stimularea sintezei proteice de către insulină. Dispariția metioninei marcate din plasma diabeticilor se face mai lent decât la normali, iar insulina activează captarea acesteia de către țesutul muscular. Acțiunea insulinei asupra sintezei proteice ridică problema rolului său eventual în creștere. Între hormonul somatotrop și insulină există o sinergie funcțională, realizată de efectele cumulative asupra anabolismului proteic și creșterii staturo-ponderale.

Activând atât procesele de stocare a glucozei sub formă de glicogen, cât și de sinteză a lipidelor și proteinelor pe seama glucidelor alimentare, insulina deține, alături de alți hormoni anabolizanți un important rol fiziologic în creșterea rezervelor energetice potențiale, pe care organismul le va putea utiliza în funcție de necesități, în scop plastic, energetic sau funcțional.

Mecanismul de acțiune al insulinei asupra celor trei metabolisme este complex și diferă de la un țesut la altul. Dintre numeroasele teorii emise, două au intrat în literatură pe baza unui număr mare de date experimentale.

Prima pune efectele metabolice ale insulinei pe seama acțiunii sale asupra activității hexokinazei, iar cea de-a doua le atribuie creșterii permeabilității celulare.

Teoria hexokinazei, emisă de Cori (1945–1950), postulează că insulina intervine în faza inițială a metabolismului glucozei, de formare a glucozo-6-fosfatului cu participarea hexokinazei. Reacția pe care ar favoriza-o insulina ar fi următoarea:



$$\text{Glucoză} + \text{ATP} \xrightarrow[\uparrow \text{ Hexokinază}]{} \text{Glucozo-6-fosfat} + \text{ADP}$$

În favoarea afectării specifice a degradării glucozei pledează faptul că animalul diabetic metabolizează fructoza, lactatul sau piruvatul, dar nu și glucoza. Fenomenul apare și *in vitro* pe secțiuni de ficat provenite de la animale diabetice.

Interacțiunea dintre insulină și hexokinază nu pare a fi directă, ci mediată de o antihexokinază, ale cărei proprietăți inhibitoare ar fi blocate în prezența hormonului pancreatic. Îndepărtarea activității antihexokinazei sanguine ar face posibilă activarea metabolizării glucozei de către hexokinază.

Teoria permeabilității membranare, elaborată de Levine (1949–1950), susține că principala acțiune a insulinei constă în creșterea permeabilității celulare la glucoză. Debitul de captare și utilizare a glucozei de către diferite tipuri de celule apare crescut sub influența insulinei atât *in vivo,* cât și *in vitro.*

În timp ce unii autori presupun existența unui mesager intracelular specific insulinei, alții admit participarea cAMP ca principal mediator biochimic al acțiunilor sale anabolizante. Într-adevăr, în afara creșterii concentrației glucozei intracelulare pentru glicogeneză și lipogeneză, insulina provoacă și scăderea cAMP din celulă. Creșterea acestuia pare a fi mai mult sau mai puțin specifică hormonilor catabolizanți (glucagon, adrenalină, ACTH etc.). Inhibarea sa de către insulină ar comuta metabolismul celular de tip

catabolic spre reacţii anabolice de sinteză şi stocaj. O mare parte din acţiunile insulinei se produc însă în absenţa modificărilor cAMP.

Efectele membranare şi enzimatice „de profunzime" ale insulinei se completează, realizând răspunsul unitar al celulei. Cele două teorii, punând accentul pe unul sau altul din efectele insulinei la nivel celular, de fapt se întregesc. Permeabilitatea membranei pentru glucoză, rezultată din contactul insulinei cu receptorul membranar, este urmată de activarea oxidării şi utilizării sale în procesele de glicogeneză, lipogeneză şi sinteză proteică, cu ajutorul unui echipament enzimatic diferenţiat. Hexokinaza şi adenilat ciclaza membranară implicate în sinteza de cAMP sunt doar două din numeroasele enzime interesate în acţiunea hipoglicemiantă a insulinei. Captarea şi stocarea glucozei în ficat, de exemplu, presupune inhibarea glicogen fosforilazei şi activarea fosfofructokinazei şi glicogen sintetazei de către insulină. La nivelul muşchilor, insulina facilitează transportul glucozei cu ajutorul unei proteine transportoare *(carrier)* prin mecanismul difuziunii activate. Prin mecanisme similare se realizează captarea şi utilizarea glucozei la nivelul altor ţesuturi şi organe. Într-un prim moment, insulina se combină cu o proteină receptoare, cu greutate moleculară de aproximativ 340 000, care activează sistemul de transport membranar şi echipamentul enzimatic necesar degradării glucozei la nivel celular. Receptorul insulinic este o proteină complexă, formată dintr-un tetramer, cu două subunităţi glicoproteice – alfa – şi alte două subunităţi – beta –, unite prin punţi disulfidice.

Subunităţile alfa sunt extracelulare, iar cele beta sunt transmembranare, cu activitate tirozin kinazică. Prin autofosforilarea receptorului se realizează internalizarea insulinei pentru a-şi exercita efectele celulare. Excepţie face doar creierul, care este permeabil la glucoză fără participarea insulinei. Glucoza fiind principalul substrat energetic al celulelor nervoase, scăderea sa în sânge la valori sub 50 mg/dl provoacă ameţeli, convulsii sau chiar comă hipoglicemică.

Reglarea secreţiei de insulină. Excitantul fiziologic al secreţiei de insulină fiind concentraţia glucozei sanguine, creşterea acesteia peste valorile normale de 1–1,1 g/l determină stimularea insulinosecreţiei în două faze. Prima fază apare la 3–5 min după instalarea hiperglicemiei, realizând o insulinosecreţie de aproximativ 7–10 ori mai mare faţă de secreţia bazală. Aceasta are tendinţă la scădere în următoarele 5–10 min, după care se produce cea de a doua descărcare de insulină, amplă şi de lungă durată. Faza a doua a insulinosecreţiei are la bază atât eliberarea stocului preexistent de insulină, cât şi activarea enzimelor implicate în sinteza şi secreţia insulinei nou-formate. În general, hipersecreţia de insulină este rapidă şi proporţională cu concentraţia glucozei din sânge. La concentraţia de 4–6 g/l glucoză sanguină, insulinosecreţia bazală de 10–70 mU/ml poate creşte de 10–30 de ori faţă de valorile de bază. Revenirea la normal se realizează la scurt timp (câteva minute) după scăderea glucozei din sânge. În felul acesta, debitul insulinosecreţiei este adaptat în permanenţă la conţinutul glucozei sanguine, pentru a menţine glicemia constantă la o valoare medie de 0,9–1 g/l. Creşterea glucozei din sânge determină prin reacţii de *feed-back* stimularea secreţiei de insulină şi invers, în vederea restabilirii echilibrului glicemic. Reacţiile pancreatice corectoare se produc prin două mecanisme:

- prin acţiunea directă a glucozei sanguine asupra celulelor beta-insulare secretoare de insulină;
- prin mecanism neuro-reflex, cu participarea centrilor glicoreglatori hipotalamici şi a nervilor insulinosecretori vago-simpatici.

Reglarea umorală directă este mai importantă decât cea reflexă. Ea ţine de marea sensibilitate a insulelor pancreatice faţă de glucoză.

Transplantarea pancreasului în regiunea gâtului la nivelul vaselor carotido-jugulare reduce hiperglicemia câinelui diabetic şi nu provoacă hipoglicemie la animalul normal, deşi i se dublează ţesutul secretor pancreatic. Secreţia de insulină se adaptează deci la conţinutul în glucoză al sângelui în afara oricărei participări nervoase, pe cale exclusiv umorală.

În afara glucozei, alţi produşi de digestie, ca aminoacizii şi acizii graşi, sunt capabili să stimuleze secreţia de insulină. Dintre aminoacizi, arginina şi lizina posedă proprietăţi insulinosecretoare. Acţiunea lor este mai puternică pe fondul hiperglicemiei şi constă, de fapt, în potenţarea efectelor stimulante ale glucozei. Hormonii gastro-intestinali (gastrina, secretina, colecistokinina şi GIP) stimulează moderat secreţia de insulină. Însăşi insulinemia este un factor de autoreglare a insulinosecreţiei prin *feed-back* negativ. Secreţia zilnică variază în jurul a 40 U.I.

Reglarea nervoasă este asigurată neuro-reflex de inervaţia simpatico-parasimpatică a pancreasului, dependentă de plexul solar.

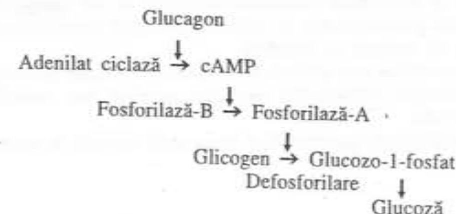
În timp ce stimularea nervilor vagi activează insulinosecreţia, simpaticul acţionează în sens inhibitor. La rândul lor, vagii transmit impulsuri activante de la nivelul centrilor insulinosecretori din nucleul ventrolateral al hipotalamusului. Reglarea nervoasă centrală, deşi nu este indispensabilă, asigură secreţia „psihică" de insulină. Ca factori umorali ai reglării nervoase vegetative, participă acetilcolina în sens activator şi catecolaminele în sens inhibitor, prin intermediul receptorilor alfa-adrenergici, IP_3 şi calciului şi a beta-receptorilor adrenergici prin cAMP.

13.5.2. GLUCAGONUL

Glucagonul este cel de al doilea hormon pancreatic ce participă la reglarea echilibrului glicemic în sens hiperglicemiant. Încă de la primele încercări de utilizare a extractelor pancreatice în scop terapeutic, s-a remarcat că efectele hipoglicemiante nu apăreau imediat, ci erau precedate de o scurtă fază hiperglicemică. Ipoteza existenţei unui posibil alt factor pancreatic decât insulina a fost confirmată de Burger, care a izolat în 1930 glucagonul, prevăzut cu acţiuni hiperglicemiante şi glicogenolitice. Ulterior, Staub (1950) i-a stabilit greutatea moleculară, de 3 485 de daltoni, şi structura chimică, precizând că este vorba de un polipeptid format din 29 de aminoacizi. În ceea ce priveşte originea glucagonului, numeroase fapte experimentale au dus la concluzia că el este secretat de celulele alfa ale insulelor Langerhans, dintr-un precursor (preproglucagon), care conţine glicentin, în afară de glucagon, cu rol necunoscut încă. Astfel, extractul de pancreas prelevat de la animale tratate în prealabil cu aloxan (în vederea distrugerii celulelor beta) prezintă numai efecte hiperglicemiante. Administrarea clorurii de cobalt, din contră, distruge selectiv celulele alfa, lăsând intactă secreţia beta-insulară. La rândul lor, tehnicile imunofluorescente au precizat sediul secreţiei de glucagon la nivelul celulelor alfa, cu localizare predominantă în coada pancreasului. În sfârşit, metoda radioimunologică a permis să se deceleze glucagonul în venele pancreatice, alături de insulină. Concentraţia sa sanguină este în general mai mică decât a insulinei. Valorile plasmatice bazale variază între 75 şi 80 pg/ml.

Acţiuni fizio-farmacologice. Spre deosebire de insulină, glucagonul posedă două principale acţiuni metabolice opuse acesteia. El acţionează în sens glicogenolitic şi gluconeogenetic, producând efecte hiperglicemiante. Acţiunea glicogenolitică apare evidentă la 0,01 mg pe ficatul izolat de câine. La omul adult, administrarea intramusculară a 1 mg de glucagon provoacă o hiperglicemie marcată în următoarele 30 de minute, care persistă 2–3 ore. Efectul hiperglicemiant este de 30–50 de ori mai puternic decât al adrenalinei şi se datoreşte intensificării glicogenolizei hepatice. În favoarea naturii exclusiv hepatice a hiperglicemiei rezultate pledează faptul că glucagonul este fără efect atât la animalul în prealabil hepatectomizat, cât şi la diabetici, cu rezerve de glicogen modeste sau nule la nivelul ficatului. De altfel, acţiunea maximă a glucagonului este obţinută în cazul injectării sale în vena portă. *In vitro,* glucagonul activează glicogenoliza numai în cupe de ţesut hepatic, nemodificând conţinutul în glicogen al musculaturii striate (hormon al eliberării de energie).

După cum se ştie, glicogenoliza constă din transformarea glicogenului în glucozo-1-fosfat, cu participarea obligatorie a fosforilazei. În celula hepatică, aceasta se găseşte sub formă inactivă, de fosforilază B. În prezenţa glucagonului, este activată de adenilat ciclaza membranară formatoare de cAMP, ca principal factor de activare a protein kinazei şi transformare a fosforilazei-B, inactivă, în fosforilază-A, activă. În felul acesta, acţiunea glicogenolitică a glucagonului apare mediată la nivelul celular de sistemul adenilat ciclază-cAMP, după cum urmează:



Fenomenul în cascadă astfel realizat, cu participarea cAMP având rol de al doilea mesager, funcționează ca un sistem amplificator, care face posibilă acțiunea hiperglicemiantă a glucagonului la doze foarte mici.

La rândul său, gluconeogeneza este activată și după epuizarea rezervelor hepatice de glicogen. Efectul gluconeogenetic se datorește activării enzimelor implicate în conversia piruvatului la fosfoenolpiruvat și transformării unor aminoacizi în glucoză. În paralel, glucagonul crește extracția aminoacizilor din sânge de către celulele hepatice și activează lipaza din adipocite. Participând la procesul de gluconeogeneză, atât aminoacizii, cât și acizii grași contribuie la hiperglicemia indusă de glucagon.

Reglarea secreției de glucagon. Conținutul în glucoză al sângelui este de departe cel mai puternic factor de reglare și control al secreției de glucagon. Folosindu-se circulația încrucișată ca model experimental, s-a demonstrat că hipoglicemia stimulează secreția de glucagon, în timp ce hiperglicemia face oficiul invers. Paralel cu creșterea insulinosecreției, aportul exagerat de glucide inhibă secreția de glucagon. Dezechilibrele glicemice declanșează astfel reacții corectoare cuplate, la care participă ambii hormoni pancreatici. Acestea sunt dominate însă de efectele hipoglicemiante ale insulinei, întrucât pancreatectomia este constant urmată de hiperglicemie și diabet experimental.

Contrar hiperglicemiei, creșterea aminoacizilor și în special a alaninei și argininei după un prânz hiperproteic stimulează secreția ambilor hormoni pancreatici, pentru a asigura energia necesară sintezei proteice tisulare. În efort, de asemenea, crește concentrația glucagonului din sânge de 4–5 ori. Colecistokinina și gastrina cresc, iar secretina scade secreția de glucagon.

Intervenția glucagonului apare mai evidentă la animalele cu diabet aloxanic, decât la cele pancreatectomizate, datorită persistenței celulelor alfa secretoare de hormon hiperglicemiant.

Componenta umorală a autoreglării secreției de glucagon este întregită, ca și în cazul insulinei, de veriga nervoasă, reprezentată de inervația vegetativă simpatico-parasimpatică a pancreasului. Simpaticul este glucagonosecretor, iar vagul inhibă secreția alfa-insulară de glucagon. La rândul lor, cele două tipuri de fibre vegetative sunt sub controlul centrilor glicoreglatori din hipotalamus, care vor fi discutați ulterior.

13.5.3. SOMATOSTATINUL

Somatostatinul este secretat de celulele delta din insulele Langerhans. Ca și somatostatinul hipotalamic, este un polipeptid format din 14 aminoacizi, cu durată de viață scurtă în sângele circulant, doar de 2 minute. Secreția sa este stimulată de aproape toți factorii umorali influențați de ingestia alimentelor, începând cu creșterea glucozei, aminoacizilor și acizilor grași în sânge și sfârșind cu concentrația crescută a unora din hormonii gastro-intestinali (secretina, pancreozimina etc.) eliberați sub influența alimentelor ingerate.

La nivelul pancreasului, somatostatinul exercită efecte inhibitoare atât asupra secreției de insulină, cât și de glucagon. La nivel gastro-intestinal inhibă motilitatea secrețiilor și absorbția nutrimentelor, temporizând degradarea și asimilarea lor.

13.5.4. POLIPEPTIDUL PANCREATIC

Polipeptidul pancreatic, format din 36 de aminoacizi, este secretat sub influența alimentelor bogate în proteine de către celulele PP de la nivelul procesului uncinat și capul pancreasului. Dintre hormonii gastro-intestinali, secretina, VIP, GIP și bombezina stimulează eliberarea sa, iar somatostatinul o inhibă.

Principala acțiune a polipeptidului pancreatic este de inhibare a secreției de bicarbonați a pancreasului exocrin atât în condiții bazale, cât și de activare cu secretină.

Inhibarea secreției exocrine pancreatice este dublată de creșterea motilității gastrice și intestinale.

Deși nu i se cunoaște rolul fiziologic, polipeptidul pancreatic prezintă mari variații în diferite stări patologice. El inhibă absorbția intestinală.

Eliberarea sa este scăzută în insuficiența pancreatică și apare mult crescută în pancreatita cronică și tumorile de pancreas.

Plasma conține și factori de creștere insulin-*like*: IGF-1 (sau somatomedina-C) și IGF-2 (sau somatomedina-A), prevăzuți cu acțiuni stimulatoare ale creșterii cartilajelor și proteinelor tisulare. Ei sunt eliberați de somatoliberină (STH), pe care o inhibă prin relații de *feed-back* negativ.

13.5.5. REGLAREA GLUCOZEI SANGUINE

Glucoza fiind singurul nutriment utilizat în scop energetic de către creier, retină și epiteliul germinativ gonadal, menținerea sa în concentrații normale este asigurată pe mai multe căi.

Conținutul în glucoză al sângelui variază între 0,8 și 0,9 g/l dimineața pe nemâncate, pentru ca după mese să crească până la 1,20–1,40 g/l. Sistemele de autoreglare și control restabilesc echilibrul glicemic în aproximativ 2 ore de la absorbția hidrocarbonatelor prin reacțiile neuro-endocrino-metabolice, de *feed-back* negativ, cu participarea insulinei ca principal hormon hipoglicemiant. Fenomene inverse se produc în cazurile de starvare, cu participarea funcției gluconeogenetice a ficatului în vederea formării glucozei necesare menținerii glicemiei în limite normale.

Ficatul, ca principal sistem tampon al glucozei sanguine, depozitează sub formă de glicogen aproximativ 2/3 din glucoza absorbită din intestin după mese sub influența secreției crescute de insulină.

În orele următoare, când scad atât glicemia, cât și insulina din sânge, ficatul eliberează glucoza pentru a restabili echilibrul glicemic.

În felul acesta, sistemul tampon hepatic scade variațiile concentrației glucozei din sânge de aproape trei ori.

La rândul lor, hormonii pancreatici intervin ca principali factori de reglare și menținere a echilibrului glicemic în limite constante. Când concentrația glucozei sanguine depășește valorile normale, secreția de insulină crește, pentru a o reduce la normal. Invers, scăderea glicemiei stimulează secreția de glucagon, prevăzut cu efecte de tip hiperglicemiant (fig. 13.27).

În condiții normale, deși mecanismul de *feed-back* insulinic este mai important decât cel al glucagonului, acesta din urmă devine dominant în cazurile de consum exagerat glucidic de efort, stres psiho-emoțional etc.

Hipoglicemia exercită efecte stimulante și asupra sistemului nervos simpatic, prin intermediul centrilor glicoreglatori hipotalamici. Adrenalina eliberată din glandele medulosuprarenale, activând glicogenoliza hepatică, va contribui la îndepărtarea hipoglicemiei severe. La efectul hiperglicemiant al glucagonului și adrenalinei se adaugă, în orele și zilele următoare, hormonul de creștere și cortizolul, secretați în exces ca răspuns la hipoglicemia prelungită. O mare parte din glucoza formată prin gluconeogeneză

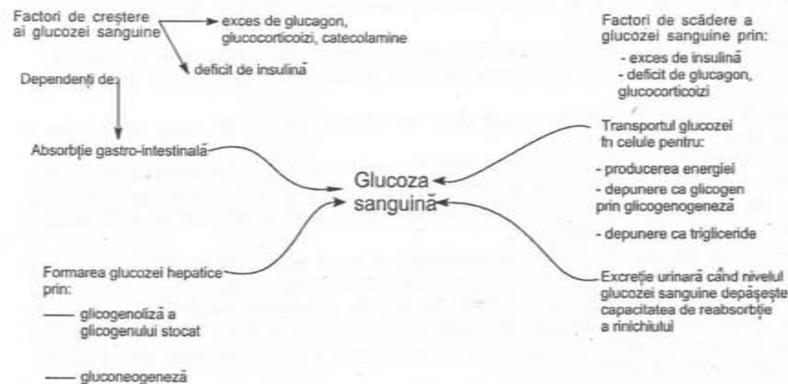


Fig. 13.27. Factori de reglare a echilibrului glicemic.

în timpul perioadei interdigestive este folosită pentru metabolismul cerebral. În această perioadă, secreția de insulină scade, pentru a se evita consumul exagerat de glucoză la nivel periferic și a permite utilizarea ei de către creier.

Nu mai puțin importantă este autoreglarea glicemiei în cazurile în care aceasta are tendință la creștere, din cel puțin trei considerente:

a) glucoza crescând, presiunea osmotică a plasmei extracelulare peste valorile normale va cauza deshidratare celulară (diureză osmotică);

b) glucoza fiind substanță cu prag renal de eliminare, concentrațiile înalte de peste 1,8 g/l o vor duce la pierderea prin urină a unei părți din glucoza sanguină;

c) hiperglicemia determinând diureză osmotică poate crea depleție de lichide și electroliți. Principala cauză a creșterii glucozei din sânge rămâne deficitul sau lipsa secreției de insulină. În lipsa acesteia, scăzând utilizarea glucozei și crescând atât mobilizarea, cât și consumul de lipide și proteine, apar dezechilibrele metabolice și funcționale caracteristice diabetului zaharat.

13.6. PARATIROIDELE

Hormonul paratiroidian deține rolul principal la toate vertebratele în menținerea concentrației normale a calciului și fosforului în diversele țesuturi și umori. La om, ionii de calciu și fosfor sunt de importanță fundamentală pentru toate sistemele biologice, începând cu energetica celulară, mediația chimică și excitabilitatea membranară și sfârșind cu osteogeneza, contracția musculară, secrețiile glandulare și coagularea sângelui sau laptelui. Homeostazia lor este asigurată pe cale endocrină, cu participarea obligatorie a hormonului paratiroidian și a calcitoninei, pe de o parte, și a oaselor, tubului digestiv și rinichilor, pe de altă parte, ca principale teritorii efectoare. Înainte de a prezenta mecanismele hormonale de autoreglare și control al metabolismului fosfo-calcic, o scurtă trecere în revistă a distribuției și concentrațiilor acestor ioni în organismul uman este necesară.

13.6.1. DISTRIBUȚIA IONILOR DE CALCIU ȘI FOSFOR

Organismul uman adult conține 1 000–1 100 g calciu, 99% având sediu extracelular, iar 1% fiind intracelular. Cea mai mare parte (aproape 1 kg) se găsește în matricea oaselor și numai 1–1,5 g în lichidele extracelulare.

Concentrația plasmatică normală a calciului este de 9,4–9,5 mg/dl, cu variații mici în plus sau în minus între 9 și 10 mg/dl, ceea ce corespunde la 4,5–5,3 mEq/l sau 2,4–2,6 mmol/l. Aproximativ 50% din calciul plasmatic este ionizat, constituind forma biologic activă, 40% este combinat cu proteinele plasmatice, reprezentând forma nedifuzibilă prin membranele capilarelor, și 10% se găsește sub formă complexată de citrat, fosfat sau bicarbonat de calciu, neionizată, dar difuzibilă. Datorită acestui fapt, numai jumătate din calciul existent în plasmă și lichidele interstițiale participă la asigurarea funcțiilor sale biologice multiple.

Bilanțul calciului depinde de aportul alimentar, de intensitatea proceselor de absorbție și excreție gastro-intestinală și renală, precum și de permanenta mobilizare și depunere osoasă (fig. 13.28).

Aportul alimentar zilnic asigură în jurul a 1 000 mg calciu preluate din pâine, ouă, carne, legume, lapte și derivatele lui etc. Acesta este supus unui intens *turnover* la nivel gastro-intestinal și renal, reprezentat de procesele de absorbție și eliminare continuă. La adult, intensitatea lor medie este următoarea:

Ingestie	1 000 mg
Absorbție intestinală	350 mg
Secreție în sucuri digestive	190 mg
Absorbție din sucuri digestive	170 mg
Pierderi prin fecale	630 mg
Eliminări urinare	170 mg

Din acest bilanț reiese că doar 1/3 din calciul ingerat se absoarbe la nivel intestinal și că aproape 2/3 se pierd prin materiile fecale. În general, absorbția netă a ionilor de calciu nu depășește 100–200 mg pe zi.

Eliminarea calciului pe cale urinară se realizează în același mod ca cea a sodiului, în funcție de concentrația sa plasmatică și de reabsorbția tubulară predominant proximală. Când concentrația ionilor de calciu este mică în sânge, reabsorbția tubulară crește până la 98%, iar pierderea pe cale urinară devine infimă. Fenomene inverse se produc în cazul hipercalcemiei.

La rândul său, fosforul se găsește în plasmă sub două forme de fosfat anorganic: HPO_4^- și $H_2PO_4^-$. Cele două forme sunt curent exprimate în mg de ioni de fosfor, concentrația plasmatică normală a acestora variind între 3 și 4,5 mg/dl, sau 1–1,45 mmol/l.

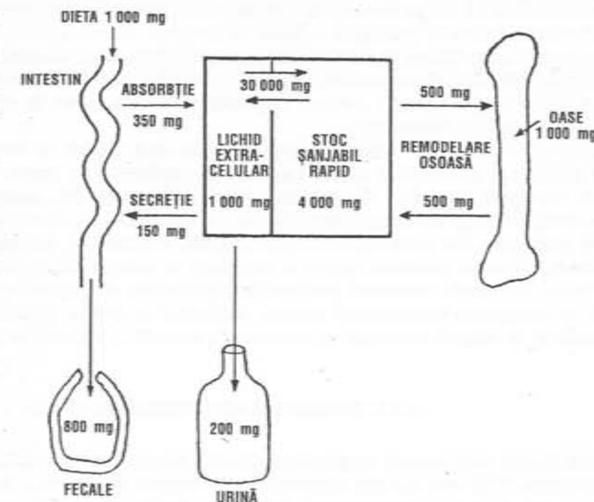


Fig. 13.28. Turnover-ul zilnic al calciului la om.

Spre deosebire de calciu, absorbția ionilor de fosfor din intestin este direct proporțională cu ingestia de alimente, rolul principal în reglarea adaptativă a fosfaților revenind rinichiului. Cea mai mare parte din fosfații de origine alimentară sunt absorbiți la nivel intestinal și excretați ulterior pe cale urinară.

Fosfații, fiind substanțe cu prag de eliminare, nu sunt eliminați prin urină când concentrația lor plasmatică este sub nivelul critic de 1 mmol/l. Când concentrația critică a fosfaților este depășită, eliminările urinare sunt direct proporționale cu creșterea concentrației plasmatice. În felul acesta, rinichii reglează conținutul de ioni fosfați ai lichidelor extracelulare în funcție de concentrația lor plasmatică. Excreția urinară a fosfaților este mult crescută de către hormonul paratiroidian, concomitent cu activarea reabsorbției ionilor de calciu. Indiferent de aportul și eliminarea fosforului, variațiile calcemiei sunt reduse din cauza participării țesutului osos la homeostazia fosfo-calcică.

Depunerea și resorbția osoasă a calciului. La nivelul oaselor au loc procese permanente de depunere și resorbție a ionilor de calciu și fosfor. Dacă în timpul perioadei de creștere predomină procesele de depunere, la adult și vârstnic are loc un intens proces de remodelare osoasă, determinat de predominanța resorbției asupra depunerii de calciu. Aproximativ 15% din masa osoasă totală se primenește anual prin procesul de remodelare. Acesta ajustează forma și consistența oaselor la modificările survenite privind gradul lor de uzură și solicitare.

Depunerea sărurilor de calciu și fosfor are loc pe matricea organică formată aproape exclusiv din fibre de colagen și substanță fundamentală, sintetizate de către celulele osteoblaste. Din precipitarea și fixarea sărurilor respective pe suprafața fibrelor de colagen, cu participarea osteocalcinei, rezultă cristalele de hidroxiapatită. Aproximativ 20–30% din sărurile de calciu rămân necristalizate, în stare amorfă, la suprafața oaselor parțial mineralizate, pentru a fi resorbite rapid și deplasate spre lichidele extracelulare. Această fracție ușor mobilizabilă a fost denumită fracția de schimb rapid a calciului *(rapidly exchangeable pool)*, întrucât participă la restabilirea promptă a echilibrului fosfo-calcic ori de câte ori acesta este tulburat.

Cu ajutorul calciului radioactiv s-a stabilit că, deși mari cantități (30–40 g) traversează fracția de schimb rapid, doar 500 mg participă la procesul de remodelare. Un rol important în transferul de calciu revine osteocitelor, care realizează o veritabilă osteoliză osteocitică.

Resorbția ionilor de calciu din oase se datorește activității osteolitice predominante a osteoclastelor, celule multinucleate, bogate în prelungiri „viloase" și lizozomi. Aceștia secretă enzime proteolitice de tipul colagenazei, prevăzute cu acțiuni depolimerizante ale matricei osoase și hidrolaze acide formatoare de acizi citric și lactic. Primele dizolvă componenta organică a țesutului osos, iar acizii realizează solvirea sărurilor minerale. La rândul lor, prelungirile „viloase" fagocitează resturile osoase în vederea digerării lor de către cele două tipuri de enzime lizozomale.

Procesele de formare și resorbție a țesutului osos sunt cuplate și coordonate local cu ajutorul hormonilor stimulatori și inhibitori ai osteosintezei și osteolizei. Din prima categorie, a stimulatorilor osteosintezei, fac parte hormonul de creștere, somatomedina, insulina, androgenii și vitamina D. Ca inhibitori ai formării osoase acționează hormonii corticosteroizi. Din cea de a doua categorie, a activatorilor resorbției de țesut osos, fac parte hormonul paratiroidian, vitamina D_3, cortizolul, hormonii tiroidieni și prostaglandinele. Inhibarea resorbției osoase se realizează cu ajutorul calcitoninei și al estrogenilor. Dintre toți acești factori hormonali, hormonul paratiroidian, calcitonina și metabolitul hidroxilat al vitaminei D_3 participă și la menținerea homeostaziei calcice. Acționând la nivelul organelor implicate în controlul bilanțului mineral, ei asigură distribuția și concentrația normală a calciului în umorile organismului.

13.6.2. HORMONUL PARATIROIDIAN (PTH)

Secretat de cele două perechi de glande paratiroide situate superior și inferior pe fața postero-laterală a lobilor tiroidieni, PTH este cel mai important factor umoral de reglare a metabolismului fosfo-calcic. Existența sa a fost mult timp controversată din cauza relațiilor de intimă vecinătate a paratiroidelor cu glanda tiroidă, deși tabloul clinic (hiperexcitabilitate neuro-musculară, cu contracții tonico-clonice, spasm laringian, agitație, tahicardie, polipnee, tulburări trofice cutanate, cataractă, căderea părului) și umoral (scăderea calciului și creșterea fosforului seric, alcaloză) al insuficienței paratiroidiene era cunoscut. De abia în 1925, Collip și colab. au putut diferenția efectele biologice ale acestuia de ale hormonilor tiroidieni pe animale cu paratiroidectomii selective. Preparând un extract paratiroidian, autorii sus-citați au evidențiat efectele hipercalcemiante ale acestuia la câinele paratiroidectomizat. Ulterior s-a trecut la izolarea și identificarea fracției active, stabilindu-se că aceasta se găsește într-un precursor polipeptidic format din 115 aminoacizi, ce face oficiul de preprohormon. Din clivarea acestuia la nivel ribozomal rezultă prohormonul respectiv cu 90 de aminoacizi, care este apoi transportat în aparatul Golgi și convertit în PTH propriu-zis, constituit dintr-un singur lanț peptidic cu 84 de aminoacizi. Greutatea sa moleculară este la om de 9 500 de daltoni, cu mici variații în funcție de specie. Eliberat în circulație prin exocitoză, PTH realizează o concentrație medie de 0,5 ng/ml. El își datorește activitatea biologică primilor 34 de aminoacizi din lanțul său polipeptidic. Țesuturile periferice îl degradează, scindându-l în mai multe fragmente. Fragmentul peptidic (amino-N-terminal) 1–34 este activ indiferent de originea animală, asigurând peste 75% din activitatea hormonului.

Fragmentele carboxi-C-terminale rezultate din degradarea hormonului sunt inactive. În general, perioada de înjumătățire a activității hormonului nu depășește 10–20 de minute.

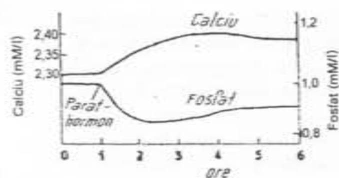


Fig. 13.29. Efectele parathormonului asupra echilibrului fosfo-calcic.

Efecte biologice. Principalul efect biologic al PTH este reprezentat de creșterea ionilor de calciu, dublată de scăderea fosfaților în lichidele extracelulare. Administrat la animale sau om, provoacă hipercalcemie progresivă și de lungă durată, însoțită de hipofosfatemie instalată mai rapid decât creșterea concentrației plasmatice a calciului (fig. 13.29).

Afectarea metabolismului fosfo-calcic de către PTH este consecința influențării în mod diferit a proceselor de resorbție și excreție a ionilor de calciu și fosfor la nivelul oaselor, rinichilor și tubului digestiv.

La nivelul oaselor, PTH determină activarea resorbției de calciu și fosfați în două faze, una rapidă și alta lentă. În prima fază, PTH activează pompa de calciu de la nivelul membranelor

osteocitare, care separă țesutul osos amorf de lichidul extracelular, producând permeabilizarea și deplasarea rapidă a sărurilor de calciu din fluidul canalicular osos în osteocit și de aici spre lichidul extracelular de partea opusă. Osteoliza rezultată se realizează fără resorbția fosfaților sau degradarea matricei osoase în această primă fază. Cea de a doua fază are la bază stimularea osteoclastelor și demineralizarea propriu-zisă a oaselor. PTH provoacă atât activarea osteoclastelor existente, cât și formarea de noi osteoclaste din celula primitivă, osteoprogenitoare. Efectul stimulant asupra osteoclastelor este lent și de lungă durată și se însoțește de inhibarea tranzitorie a activității osteoblastelor. Sub influența activității predominante a osteoclastelor se produce hidroliza matricei organice osoase de către colagenază și enzimele lizozomale, urmată de eliberarea și transferul atât al calciului, cât și al fosfatului în lichidele extracelulare. Concomitent, PTH crește fosfataza acidă și producția de acid lactic și, totodată, scade pH, favorizând procesul de resorbție și demineralizare osoasă. Astfel, administrarea prelungită sau hipersecreția de PTH duce la distrugerea zonelor corticale și trabeculare ale oaselor, la eliberarea hidroxiprolinei în lichidele extracelulare și la eliminarea ei urinară, precum și la formarea unor cavități osoase cu conținut bogat în osteoclaste gigante. Efectele osteolitice ale PTH necesită, după cum se va vedea în continuare, prezența unui metabolit specific al vitaminei D_3. Resorbția osteoclastică produsă de PTH este urmată după câteva zile sau săptămâni de un oarecare grad de stimulare compensatoare a osteoblastelor în vederea refacerii țesutului osos.

De altfel, dozele mici de PTH cresc numărul osteoblastelor și sinteza colagenului pe culturi de celule osoase. În condițiile organismului întreg, efectele osteolitice ale PTH predomină asupra celor de depunere osteoblastică, predispunând la osteită fibrochistică, caracteristică fenomenelor de hiperparatiroidism.

Deficitul secretor de PTH din insuficiența paratiroidiană, reducând activitatea osteoclastelor și conținutul în calciu al plasmei, determină fenomene de tetanie latentă sau manifestă, reprezentate de creșterea excitabilității neuro-musculare, spasm laringian, insomnii, anxietate etc.

La nivel renal, PTH exercită efecte duble de activare a resorbției calciului în tubii distali și de inhibare a reabsorbției fosfatului în tubii proximali. Cel de al doilea efect predomină de departe asupra primului.

Efectul fosfaturic al PTH se însoțește de creșterea calcemiei și reducerea calciuriei. În afara acțiunii cuplate asupra balanței fosfo-calcice, PTH crește reabsorbția ionilor de magneziu și hidrogen, în timp ce scade pe cea a sodiului, potasiului și aminoacizilor. PTH inhibă, de asemenea, absorbția bicarbonatului în tubul proximal, de o manieră asemănătoare aceleia a fosfatului. Prin această acțiune se previne apariția alcalozei metabolice, care ar putea rezulta din eliberarea bicarbonatului în timpul disocierii cristalelor de hidroxiapatită din oase. În sfârșit, PTH stimulează la nivelul tubilor renali sinteza metaboliților vitaminei D, cu acțiune asupra resorbției intestinale și osoase. Scăderea fosfaților din plasmă produsă de PTH, ca urmare a efectelor fosfaturice, potențează acțiunea directă a acestuia asupra metabolizării renale a vitaminei D, contribuind astfel la activarea resorbției fosfo-calcice și la creșterea calciului plasmatic.

Deși nu face parte din categoria hormonilor clasici de origine glandulară, vitamina D participă prin derivații săi la reglarea hormonală a metabolismului fosfo-calcic. Mai exact, atât vitamina D_2 (ergocalciferolul) de origine alimentară, cât și vitamina D_3 (colecalciferolul), produsă în piele prin iradierea cu ultraviolete, sunt convertite la nivel hepatic în 25-hidroxicolecalciferol, care, la rândul său, este transformat în 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) la nivelul celulelor tubulare renale, cu participarea obligatorie a PTH (fig. 13.30).

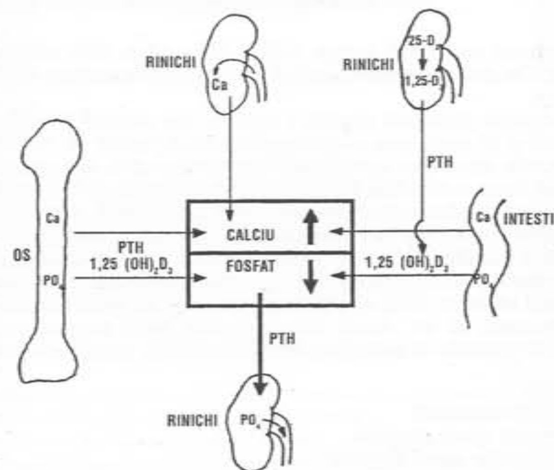


Fig. 13.30. Influența hormonului paratiroidian (PTH) asupra vitaminei D_3.

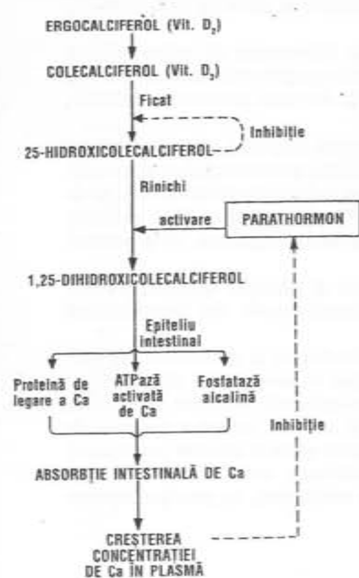


Fig. 13.31. Rolul hormonului paratiroidian şi al 1,25-dihidroxicolecalciferolului în autoreglarea calcemiei.

Metabolitul dihidroxilat al vitaminei D_3 în poziţiile 1 şi 25 [$1,25(OH)_2D_3$] potenţează acţiunea PTH asupra resorbţiei osoase şi creşte absorbţia intestinală a calciului şi fosforului. Aşadar, activarea absorbţiei calciului şi fosfatului la nivel intestinal de către PTH se realizează în mod indirect prin intermediul $1,25(OH)_2D_3$. La rândul său, rolul „hormonal" al $1,25(OH)_2D_3$ se datoreşte formării unei proteine de legare a calciului în celulele epiteliale intestinale. Aceasta preia şi transportă ionii de calciu în citoplasma celulară, de unde îi deplasează apoi spre membrana bazală şi capilarul sanguin prin difuziune facilitată. Concomitent $1,25(OH)_2D_3$ activează şi absorbţia de fosfaţi cuplată cu a calciului, cu participarea ATPazei calciu-dependente de la nivelul marginii „în perie" a epiteliului intestinal.

Deficitul secretor de PTH determinat de creşterea calciului plasmatic este urmat atât de reducerea 1 alfa-hidroxilazei renale şi conversiei 25-hidroxicolecalciferolului [$25(OH)D_3$] în $1,25(OH)_2D_3$, cât şi de scăderea resorbţiei calcice intestinale. Fenomene inverse se produc în cazul hipocalcemiei şi hipersecreţiei de PTH. Prin astfel de relaţii de *feed-back* negativ şi pozitiv se asigură rolul vitaminei D_3 în controlul calcemiei (fig. 13.31).

Cât priveşte acţiunile directe ale PTH asupra resorbţiei osoase, acestea se produc prin mecanismul fixării hormonului pe receptorii membranari specifici ai osteoclastelor şi stimulării sistemului adenilat ciclază-cAMP. Sub influenţa acestuia este declanşat fenomenul în cascadă al activării protein kinazelor şi fosforilării unei proteine necesare transportului crescut de calciu spre lichidele extracelulare. La rândul său, potenţarea efectelor PTH asupra resorbţiei osoase de calciu de către $1,25(OH)_2D_3$ se realizează prin mecanisme insuficient cunoscute. Nu se ştie dacă aceasta îndeplineşte rol de cofactor intracelular sau dacă stimulează sinteza unei proteine transportoare în spaţiile extracelulare, în vederea resorbţiei, de o manieră asemănătoare celei intestinale. Sigur este faptul că o mare parte din acţiunile PTH sunt mimate *in vivo* de administrarea cAMP sau a unuia din analogii structurali ai acestuia.

Efectele metabolice multiple ale PTH sunt interpretate în mod diferit de partizanii teoriei osteolitice sau fosfaturice. Primii pun creşterea calciului plasmatic dublată de scăderea fosfaţilor pe seama resorbţiei predominante a ionilor de calciu din oase, iar ceilalţi o consideră consecinţa eliminării exagerate de fosfaţi pe cale urinară. Ambele dezechilibre ionice determină reacţii compensatoare locale şi generale în vederea restabilirii şi menţinerii echilibrului fosfo-calcic, cu participarea nu numai a PTH şi $1,25(OH)_2D_3$ ca principali factori hormonali hipercalcemianţi, ci şi a calcitoninei, prevăzută cu acţiuni hipocalcemiante.

Reglarea secreţiei de PTH. Sinteza şi eliberarea PTH sunt dependente de concentraţia ionilor de calciu din plasmă. Hipocalcemia stimulează, iar hipercalcemia inhibă secreţia hormonului prin mecanismul acţiunii directe a calciului asupra celulelor principale din ţesutul glandular paratiroidian. Transplantarea paratiroidelor în orice zonă a corpului asigură în continuare homeostazia calcică.

Efectele reglatoare produse pe cale exclusiv umorală apar evidente la cele mai mici variaţii ale calciului sanguin. Scăderea acestuia cu doar 1% este suficientă pentru a determina în următoarele 3–5 minute o dublare a secreţiei de PTH. Dacă hipocalcemia este de lungă durată, ţesutul glandular paratiroidian se hipertrofiază compensator de 4–5 ori sau mai mult, în vederea creşterii activităţii sale secretorii şi restabilirii concentraţiei normale a ionilor de calciu din sânge.

Reacţiile compensatoare de tip hiperplazic şi hipersecretor ale paratiroidelor devin maxime în cazul scăderii calciului seric sub 7 mg/dl. Asemenea reacţii apar în timpul sarcinii sau lactaţiei ca urmare a consumului crescut de calciu sau a deficitului alimentar din rahitism. Efecte inverse, de tip inhibitor, provoacă hipercalcemia prin mecanismul deprimării ţesutului glandular şi sintezei de PTH. La aceasta se adaugă intensificarea degradării intraglandulare a hormonului şi inhibarea lansării sale în circulaţie. Asemenea reacţii inhibitoare pot produce alimentaţia bogată în calciu sau vitamine, precum şi resorbţia osoasă crescută din timpul imobilizării îndelungate.

Inhibarea secreţiei de PTH devine maximă când concentraţia calciului a depăşit 11 mg/dl. Ea nu este totală, ci se menţine la un nivel bazal scăzut, indiferent de creşterea ulterioară a hipercalcemiei.

Adaosul sau sustragerea ionilor de calciu din lichidele extracelulare, determinând reacţii compensatoare inverse ale secreţiei de PTH, sunt astfel rapid contracarate de efectele metabolice multiple ale acestuia, în vederea restabilirii homeostaziei calcice.

La reacţiile de *feed-back* negativ şi pozitiv ale autoreglării secreţiei paratiroidiene de către variaţiile ionilor de calciu din plasmă se adaugă modularea lor de către ionii de magneziu. Hipomagneziemia, de exemplu, reducând sinteza de PTH, inhibă secreţia acestuia. Fenomenul nu pare să aibă însă o importanţă fiziologică prea mare. Ionii fosfat, de asemenea, nu, intervin direct, ci prin intermediul modificărilor produse în concentraţia ionilor de calciu. Creşterea fosfaţilor din plasmă, însoţindu-se de scăderea calciului, determină activarea secreţiei de PTH şi invers, cu consecinţele respective asupra eliminării urinare a acestora.

Un oarecare grad de participare la autoreglarea secreţiei paratiroidiene există şi în cazul vitaminei D_3. Metabolitul acesteia, $1,25(OH)_2D_3$, potenţând resorbţia osoasă şi intestinală a ionilor de calciu, exercită efecte inhibitoare asupra secreţiei de PTH prin reacţii de *feed-back* negativ realizate de excesul de calciu seric.

În general, reacţiile de reglare a secreţiei de PTH sunt cuplate cu ale calcitoninei, mai ales la copii şi tineri. Sensul lor diferă însă, creşterea secreţiei de PTH produsă de hipocalcemie însoţindu-se de scăderea calcitoninei şi invers, pentru a asigura eficacitatea reacţiilor compensatoare de restabilire a echilibrului fosfo-calcic.

13.6.3. CALCITONINA

Calcitonina (CT) este cel de-al doilea hormon implicat în reglarea metabolismului fosfo-calcic. Existenţa ei a fost sugerată mai întâi de Copp şi colab. (1961), ca factor hipocalcemiant eliberat de la nivelul complexului glandular tiro-paratiroidian sub influenţa ionilor de calciu. Ulterior, Munson şi colab. (1963) au precizat originea tiroidiană a acesteia la mamifere, dându-i numele de tirocalcitonină. La peşti, amfibieni, reptile şi păsări, CT este secretată de glandele ultimobrahiale. La om, secreţia de CT este asigurată de celulele C parafoliculare, concentrate în porţiunea centrală a lobilor tiroidieni. Acestea sunt celule relativ mari, situate în ţesutul interstiţial dintre foliculii tiroidieni şi bogate în mitocondrii şi mici granule secretoare. Filogenetic, ele derivă din creasta neurală, fiind de natură neuro-ectodermică şi fac parte din sistemul APUD. Neoplasmele tiroidiene plecate de la nivelul celulelor parafoliculare secretă adeseori cantităţi mari de calcitonină.

Din punct de vedere chimic, CT este un polipeptid constituit din 32 de aminoacizi, cu o punte disulfidică între aminoacizii din poziţiile 1 şi 7. Structura sa chimică este similară la om, porc şi somon, prezentând unele diferenţe numai în ceea ce priveşte secvenţa aminoacizilor şi o greutate moleculară de 3 400 de daltoni.

Ca şi în cazul PTH, sinteza CT are loc dintr-un precursor, care conţine şi un al doilea factor activ, denumit katacalcină, prevăzut cu proprietăţi hipocalcemiante, potenţatoare ale calcitoninei.

Factorul stimulant major al secreţiei de calcitonină este reprezentat de creşterea calciului în plasmă. Intensitatea răspunsului secretor variază de la o specie la alta şi depinde de nevoia de a preveni hipercalcemia. El este mai intens la animalele care trăiesc în mediul acvatic cu concentraţie mare în ioni de calciu.

La om, conţinutul plasmei în calcitonină variază între 10 şi 100 pg/ml şi creşte de 2–10 ori după creşterea bruscă a calcemiei cu 1 mg/dl. Răspunsuri mai brutale se obţin la pacienţii cu tumori secretante de calcitonină. Ingestia de alimente stimulează, de asemenea, secreţia de calcitonină, fără creşterea calciului în plasmă. Acest efect este mediat de unii hormoni gastro-intestinali şi mai ales de gastrină. Calcitonina

circulantă are o perioadă de înjumătăţire de 20–30 de minute, fiind degradată la nivel renal şi eliminată pe cale urinară.

Acţiunile sale la mamifere şi om sunt numai parţial cunoscute. Efectul major al calcitoninei este scăderea rapidă a calciului plasmatic. Amploarea răspunsului hipocalcemiant este proporţională cu aceea a *turnover*-ului osos. De aceea, animalele sau persoanele tinere sunt mai afectate decât cele adulte.

Acţiunea hipocalcemiantă a CT se datoreşte inhibiţiei proceselor de osteoliză şi resorbţie de la nivelul osteoclastelor, mai ales când acestea sunt stimulate de PTH. Alterând structura şi activitatea demineralizantă a acestora, CT se comportă ca un veritabil antagonist fiziologic al efectelor osteolitice ale PTH. Spre deosebire de inhibarea resorbţiei din oase, absorbţia intestinală şi renală a calciului este mai puţin afectată de CT.

Asupra fosfatului, CT acţionează ca şi PTH, în sensul scăderii sale din plasmă, ca urmare a preluării de către celulele osoase şi complexării cu calciu la acest nivel. Hipofosfatemia nu este însă însoţită şi de fosfaturie.

Efectele predominant hipocalcemiante ale CT se produc pe trei căi principale:
- reducerea activităţii osteolitice şi înclinarea balanţei spre depunere rapidă de calciu în fracţia mobilă uşor şanjabilă a osului;
- creşterea activităţii osteoblastice concomitent cu inhibarea osteoclastelor;
- inhibarea formării de noi osteoclaste din celula primitivă, osteoprogenitoare.

Opunându-se resorbţiei şi efectelor hipercalcemiante ale PTH, calcitonina încetineşte procesul de remodelare osoasă la adult. La copil, din contră, CT favorizează primenirea şi creşterea ţesutului osos, datorită *turnover*-ului mult mai intens al ionilor de calciu. În boala Paget (osteita deformantă), în care activitatea osteoclastelor este accelerată, CT reduce absorbţia calciului.

La baza acestor efecte stă activitatea adenilat ciclazei şi sintezei de cAMP celular prin intermediul receptorilor membranari. cAMP ca mesager intracelular, favorizând sechestrarea calciului în mitocondrii, reduce concentraţia citosolică a acestuia şi efluxul din celulele osoase în lichidul extracelular. O acţiune analgezică a fost recent demonstrată.

Reglarea secreţiei de CT. Este calciu-dependentă, ca şi în cazul PTH. Concentraţia ionilor de calciu din plasmă controlează secreţia de CT printr-un mecanism de *feed-back* invers celui care reglează secreţia de PTH. Astfel, creşterea concentraţiei calciului determină intensificarea secreţiei de CT. În cazul creşterii cu aproximativ 10% a calcemiei, debitul secretor al CT creşte imediat de 3 până la 6 ori. Durata sa este însă mult mai redusă decât a PTH. Din această cauză, reglarea de lungă durată a echilibrului fosfo-calcic este dominată de PTH. Calcitonina participă mai ales la limitarea efectelor osteolitice ale PTH şi la refacerea cât mai rapidă a stocului osos de calciu. Acţionând ca un sistem integrat, autoreglarea metabolismului fosfo-calcic este asigurată astfel pe cale umorală dublă, cu participarea PTH, pe de o parte, şi a CT tiroidiene, pe de alta. Prin intermediul acestora, calcemia reglează calcemia, ca rezultat al propriei lor activităţi.

13.7. EPIFIZA

Considerată până nu de mult „secretul ruşinos al endocrinologiei", epifiza a devenit obiectul unor cercetări minuţioase de anatomie comparată, histofiziologie, biochimie şi farmacologie de abia în ultimele decenii, după identificarea unor sindroame clinice cu tulburări gonadale dominante (macrogenitosomie) de cauză epifizară.

13.7.1. PARTICULARITĂŢI MORFO-FUNCŢIONALE

La mamifere, epifiza se găseşte la nivelul extremităţii superioare a ventriculului III, între comisura posterioară, îndărăt, şi trigonul habenular, înainte, formând împreună cu organul subcomisural un complex neuro-endocrin periependimar analog celui hipotalamo-hipofizar, denumit complexul epifizo-habenular. La

om, glanda este de mărimea unui bob de mazăre şi se prezintă ca un con de pin, situat pe linia mediană, cu baza orientată anterior, de unde şi denumirea de pineală.

În timpul dezvoltării filogenetice, epifiza s-a transformat din organ fotoreceptor (al treilea ochi) în formaţiune secretoare endocrină, inervată în mod predominant de terminaţiile ganglionului simpatic cervical superior, ajunse la glandă atât pe calea plexului carotidian intern şi a reţelei nervoase perivasculare pineale, cât şi a nervilor conarii, în cazul polului caudal.

Inervaţia glandei pineale deşi pare a fi exclusiv vegetativă de natură simpatică, ţesutul glandular prezintă o serie de conexiuni nervoase cu formaţiunile diencefalice, rinencefalice şi mezencefalice învecinate:

Acestea fac posibilă participarea epifizei la reacţiile neuro-endocrine influenţate de rinencefal, pe de o parte, şi de hipotalamus, pe de alta. O mare parte din informaţiile rinencefalice fiind destinate hipotalamusului, aceiaşi stimuli par să activeze simultan atât complexul hipotalamo-hipofizar, cât şi sistemul epifizo-habenular.

Lumina şi întunericul, de exemplu, influenţează ritmul nictemeral al secreţiei epifizare pe cale simpatică, cu participarea căii retino-hipotalamice şi a nucleului suprachiasmatic din hipotalamusul anterior.

Structura internă a pinealei prezintă la om toate caracteristicile histologice şi metabolice ale unui organ glandular activ nu numai în perioada copilăriei, cum s-a crezut iniţial, ci în tot cursul vieţii. Ţesutul parenchimatos glandular este format din celule secretoare de origine neuro-epitelială, denumite pinealocite, dispuse sub formă de lobuli şi prevăzute cu prelungiri perivasculare şi contacte sinaptice realizate de terminaţiile filetelor simpatice postganglionare. Depozitarea calciului în celulele gliale şi stromale perilobulare sub formă de concreţiuni calcare *(corpora arenacea)* nu alterează semnificativ metabolismul şi funcţia secretorie a pinealocitelor. Acestea sunt bogate în serotonină şi mai ales *melatonină*, ca principal hormon epifizar, de natură indolică.

13.7.2. HORMONII EPIFIZARI

Cercetările de biochimie ale pinealei din ultimele trei decenii au precizat căile de formare a melatoninei din serotonină, rezultată, la rândul său, din transformarea triptofanului în 5-hidroxitriptamină, cu ajutorul unor enzime specifice. Prin acetilarea serotoninei (5-hidroxitriptaminei) de către N-acetil transferază se formează N-acetilserotonina, care este transformată de către hidroxiindol-O-metiltransferază (HIOMT) în melatonină (N-acetilmetoxiserotonină). Aceasta a fost descoperită de Lerner şi colab. (1959) în extractele epifizare bovine şi denumită astfel datorită acţiunii puternice de albire a pielii de broască, produsă prin mecanismul contracţiei granulelor pigmentare ale melanocitelor. Dintre derivaţii metoxiindolici rezultaţi din metabolizarea serotoninei şi melatoninei în pineală, mai important pare a fi produsul de dehidrogenare ciclică – tetrahidroharmanul – care face parte din categoria beta-carbolinelor epifizare, incriminate de Farrel (1961) în stimularea secreţiei de aldosteron. Dacă adrenoglomerulotrofina, descoperită de Farrel în epifiză ca un factor aldosteronoeliberator, este derivat indolic sau hormon peptidic, rămâne de stabilit.

Unul din primii hormoni cu structură polipeptidică identificaţi în pineală a fost *arginin-vasotocina*. Aceasta îndeplineşte rol de hormon antidiuretic hipofizar la vertebratele inferioare, inclusiv la păsări, şi numai la mamifere face oficiul de factor hormonal epifizar. Prezenţa sa în pineala bovinelor a fost semnalată mai întâi de Milcu şi colab. (1963) şi confirmată ulterior la porcine, ovine, şobolan, pisică, iepure şi om.

Arginin-vasotocina este un nonapeptid cu structură şi proprietăţi similare cu ale ADH hipofizar.

În afară de melatonină şi arginin-vasotocină, epifiza conţine şi alte peptide active, inclusiv angiotensină (Coculescu şi colab., 1977), formată local cu participarea unei enzime de tip reninic, sensibilă la privaţiunea de somn paradoxal, întuneric şi lumină, precum şi la variaţiile presiunii osmotice a sângelui (Haulică şi colab., 1974–1975).

Majoritatea cercetătorilor admit în prezent că epifiza conţine cel puţin două categorii de hormoni: indolici şi peptidici (fig. 13.32).

Implicaţii fiziologice. Polimorfismul structural şi biochimic al epifizei este dublat pe plan funcţional de o gamă variată de proprietăţi fiziologice, care diferă de la o specie la alta. La mamifere, glanda pineală

Fig. 13.32. Biosinteza şi structura chimică a hormonilor indolici şi peptidici epifizari.

nu şi-a uitat total trecutul de organ senzorial şi, deşi nu mai posedă elemente fotosensibile, funcţiile sale sunt dependente de lumină.

Se ştie de mult timp că lumina şi întunericul influenţează, prin intermediul epifizei, dezvoltarea şi funcţiile ciclice ale organelor sexuale. Influenţarea gonadelor de către lumină se realizează prin hipofiză cu ajutorul hormonilor epifizari, ale căror sinteză şi eliberare prezintă mari variaţii nictemerale. Astfel, în timp ce nivelul melatoninei apare scăzut în timpul zilei şi crescut în timpul nopţii, arginin-vasotocina prezintă variaţii diurne inverse cu răsunetul morfo-funcţional corespunzător asupra gonadelor mascule sau femele. Prelungirea perioadei de iluminare zilnică, de exemplu, la şobolanca adultă, determină creşterea greutăţii ovarelor şi a predispoziţiei la estru precoce. Lumina continuă poate induce chiar estru permanent la rozătoare.

La masculi, expunerea la lumină de lungă durată produce hipertrofie testiculară, în timp ce întunericul produce involuţia testiculelor. Extirparea pinealei, prevenind atât hipertrofia, cât şi involuţia testiculară, demonstrează participarea acesteia la reglarea activităţii gonadelor. Ajustările ciclurilor reproductive sezoniere se datoresc, la multe mamifere, sincronizării activităţii sexuale cu fazele ciclului solar, pentru a asigura naşterea şi dezvoltarea puilor în sezonul cald. Rolul gonadal al epifizei, întrevăzut de clinicieni şi demonstrat de experimentări, este astfel unanim admis în prezent.

Structura şi funcţiile organelor sexuale primare şi secundare ale mamiferelor sunt sub influenţa activităţii secretorii a glandei pineale. În general, hiperfuncţia epifizară se însoţeşte de pubertate întârziată, iar hipofuncţia, de pubertate precoce. Punctul de impact al secreţiei pineale cu funcţiile gonadale îl constituie complexul hipotalamo-hipofizar, asupra căruia hormonii epifizari acţionează în sens inhibitor. Atât melatonina, ca principal hormon epifizar, cât şi arginin-vasotocina exercită un puternic efect antigonadotrop, realizat prin intermediul hipotalamusului, ca urmare a inhibării factorului de eliberare a gonadotrofinelor hipofizare. Printr-un mecanism similar, hormonii epifizari inhibă secreţia de ACTH şi de hormon tireotrop, însoţită de scăderea funcţiei secretorii a corticosuprarenalelor şi tiroidei.

După cum se vede, rolul endocrin al epifizei diferă de al celorlalte glande cu secreţie internă. Hormonii indolici (melatonina) şi peptidici (arginin-vasotocina, angiotensina, factorul antigonadotrop, factorul hipoglicemiant, TRH, LRH, somatostatinul etc.) eliberaţi în sânge sau LCR nu acţionează asupra organelor-ţintă periferice, ci prin intermediul funcţiilor nervoase din diencefal şi, mai ales, al complexului hipotalamo-hipofizar. Receptorii sensibili la acţiunea hormonilor epifizari găsindu-se în structurile periventriculare diencefalice, glanda se comportă mai mult ca un „reglator al reglatorilor", decât ca organ de comandă şi control direct al unor teritorii efectoare periferice, cum este teritoriul gonadal (fig. 13.33).

Spre deosebire de hipofiză, glanda pineală îndeplineşte rol de traductor neuro-chimic cerebral al informaţiilor sosite la nivelul structurilor diencefalice, implicate în procesele de integrare neuro-endocrine. Diverşii stimuli externi (lumină, întuneric, stres etc.) influenţează secreţia epifizară pe cale predominant simpatică, punând în funcţie un mecanism reglator accesoriu, suprapus celui care stă la baza reglării intrinseci, dependentă de factori ai mediului intern. Printr-un astfel de mecanism, epifiza realizează modularea principalelor secreţii neuro-endocrine şi adaptarea lor la condiţiile impuse de mediul extern, îndeplinind rolul unui veritabil ceas biologic. Prin efectele lor neuro-sedative, atât melatonina, cât şi arginin-vasotocina par să contribuie la inducerea fazei paradoxale de somn profund. Pe de altă parte, melatonina este implicată în reproducere, iar sistemul renină-angiotensină în reglarea ingestiei de apă şi a secreţiei de aldosteron.

Fig. 13.33. Influenţe epifizare asupra axului hipotalamo-hipofizo-gonadal.

Reglarea secreţiei hormonale epifizare. Se efectuează pe cale predominant nervoasă, cu participarea sistemului simpatico-adrenergic. Variaţiile determinate de întuneric şi lumină sau de diversele suprasolicitări simpatice influenţează, prin noradrenalina eliberată, procesele de formare şi eliberare a melatoninei.

Integritatea inervaţiei simpatice constituie de altfel condiţia obligatorie a producerii variaţiilor nictemerale ale serotoninei şi melatoninei din epifiză. Simpatectomia chimică, provocată de 6-hidroxidopamină sau reserpină, produce, ca şi gangliotomia simpatică cervicală bilaterală, o veritabilă pinealectomie funcţională, datorită spolierii de noradrenalina a terminaţiilor simpatice epifizare. Ca principal mediator simpatic, noradrenalina stimulează activitatea N-acetil transferazei, favorizând transformarea serotoninei în N-acetilserotonină şi melatonină. În cursul nopţii, conţinutul în noradrenalină al terminaţiilor simpatico-epifizare creşte, atrăgând după sine activarea biosintezei de melatonină. Odată cu apariţia luminii, noradrenalina scade datorită eliberării sale intense, urmată de inactivarea rapidă cu consecinţă respectivă asupra sintezei de melatonină. Acţiunea stimulatoare a noradrenalinei se realizează prin mecanismul activării adenilat ciclazei membranare şi formării de cAMP, necesar sintezei de N-acetil transferază. Conţinutul în melatonină al epifizei depinde, în ultimă instanţă, de cantitatea de N-acetilserotonină sintetizată de către N-acetiltransferază sub influenţa noradrenalinei.

Secreţia de melatonină este influenţată şi de hormonii sexuali, prin fenomene de *feed-back* pozitiv şi negativ, gonado-pineali. Factorii neuro-umorali de reglare a secreţiei de arginin-vasotocină şi angiotensină sunt insuficient studiaţi.

13.8. TIMUSUL

Cercetările asupra timusului, ca organ endocrin indispensabil prelucrării şi maturării limfocitelor T implicate în imunitatea celulară, au dus la descoperirea unei întregi familii de peptide hormonale timice, denumite iniţial timozine.

Timozinele. Dintre acestea, mai bine studiată este timozina alfa-1. Ea se formează din protimozină alfa, este constituită din 28 de aminoacizi şi are greutatea moleculară de 3 108 daltoni. Concentraţia sa plasmatică creşte în perioada iniţială a lactaţiei pentru a asigura dezvoltarea imunităţii nou-născutului şi scade odată cu vârsta. Principala acţiune a timozinei alfa-1 constă în stimularea diferenţierii markerilor specifici limfocitelor T de tipul dezoxinucleotidil transferazei, în vederea creşterii răspunsurilor mitogene, proliferării şi maturării acestora. Administrarea ei la şoarece creşte frecvenţa reacţiilor mitogene şi producerea de interleukină-2 a limfocitelor T.

Spre deosebire de timozina alfa-1, timozinele beta-1 şi beta-4 acţionează în sens stimulator nu numai la nivel timic, ci şi asupra măduvei osoase.

În cazul timozinei beta-4 s-au pus în evidenţă efecte de stimulare şi a factorului eliberator de LH hipofizar, cu consecinţe funcţionale importante asupra funcţiei de reproducere (dezvoltare ovariană, stimularea ovogenezei etc.).

Timulina. Este un alt hormon timic cu structură peptidică şi greutate moleculară mică. Formată numai din 9 aminoacizi, ea se găseşte în plasmă legată de zinc. Activitatea sa de stimulare a markerilor de diferenţiere se exercită atât asupra limfocitelor T, cât şi a limfocitelor B. Timulina creşte în oarecare măsură şi activitatea celulelor NK *(Natural Killer)*. ACTH şi hormonii tiroidieni intensifică secreţia de timulină, sugerând posibilitatea unor interrelaţii între hormonii hipofizari şi sistemul imun în stres. Concentraţia sa plasmatică este redusă în bolile autoimune, la pacienţii cu SIDA şi la persoanele subnutrite.

Administrarea timulinei s-a dovedit utilă în lupusul eritematos şi poliartrita reumatoidă.

Timopoietina. Este, de asemenea, hormon timic de natură polipeptidică, prevăzut cu capacitatea de a induce diferenţierea precoce a timocitelor imunoreglatoare de limfocite T periferice. Ea constituie capul de serie al unei familii de trei timopoietine. Spre deosebire de timopoietina I, care este formată din 49 de aminoacizi şi are greutatea moleculară de 5 562 de daltoni, timopoietina III, denumită şi tisplenină, fiind secretată de splină este mai puţin studiată. Administrarea timopoietinelor determină creşterea reacţiilor

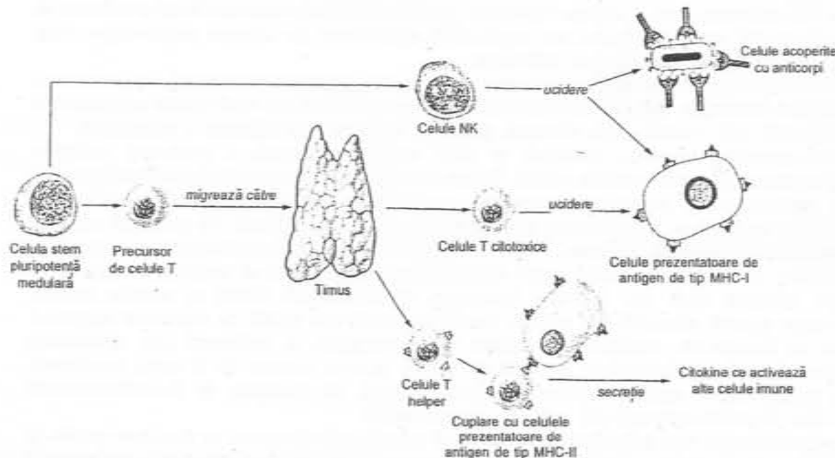


Fig. 13.34. Rolul timusului în maturarea şi instruirea celulelor T *helper* şi citotoxice.

imune şi activitatea limfocitelor T *helper*. Activând complexul hipotalamo-hipofizar, timopoietinele stimulează secreţia de ACTH şi somatotrop, însoţită de creşterea cortizolului plasmatic.

Un *factor umoral timic* diferit de peptidele hormonale menţionate, în structura căruia intră doar 8 aminoacizi, a fost recent izolat din timusul de viţel. Acesta creşte producerea de interleukină-2 în splină şi intensifică activitatea limfocitelor T la nivel celular. Astfel, factorul umoral timic realizează regresia infecţiilor virale şi favorizează refacerea parametrilor imuni implicaţi în reacţiile de apărare imunitară normală.

Deşi insuficiente, cunoştinţele referitoare la structura şi acţiunile hormonilor timici fundamentează conceptul actual de timus ca organ endocrin. Totodată, ele aduc noi dovezi clinico-experimentale în favoarea rolului determinant al timusului în realizarea reacţiilor de neuro-imunomodulare normale şi patologice (fig. 13.34).

13.9. PROSTATA

În afara funcţiei de organ-ţintă pentru hormonii gonadali masculi, prostata îndeplineşte un rol neuro-endocrin insuficient studiat.

Începând din săptămâna a 12-a a vieţii fetale, în mezenchimul uro-genital al fătului apar ca markeri specifici ai secreţiei prostatice o proteină acidă de tipul cromograninei A (CGA) şi a antigenului specific prostatei (ASP), cu greutate moleculară de 33 000 daltoni şi prevăzută cu proprietăţi proteolitice de tip *tripsin-like*. Concentraţia acestora creşte progresiv în granulele secretorii ale epiteliului uretral, prezentând postnatal aspecte de celule neuro-endocrine active, cu particularităţi histologice şi imunoreactive proprii ţesutului glandular prostatic (Degorge şi Aunis, 1999). Pe această bază se atribuie în prezent prostatei umane o funcţie neuro-endocrină neprecizată încă, de tip paracrin sau autocrin. Deocamdată, determinarea serică a ASP şi, în mai mică măsură a CGA (întrucât se găseşte şi în alte neoplazii endocrine), constituie doar modalităţi utile de diagnostic sau prognostic al hipertrofiei de prostată.

Între timp serotonina şi alte două proteine au fost identificate ca produşi de secreţie ai prostatei. Acestea sunt:

- proteina secretată de prostată (PSP-94, formată din 94 de aminoacizi) şi
- proteina activă prostatică de 102 kilodaltoni prevăzută cu proprietăţi de hidrolizare a proteinelor.

În afara lor, au fost puse în evidenţă şi alte substanţe active, fără a li se stabili deocamdată funcţiile prostatice normale sau patologice (seminogelin, transferin, prostatin, TSH, imunoglobuline, leucin-aminopeptidaza etc.).

Amplu studiate sunt în prezent efectele glandelor endocrine asupra prostatei. Controlul endocrin al secreţiei şi creşterii prostatice este asigurat de complexul hipotalamo-hipofizar şi al testosteronului ca prohormon convertibil în dihidrotestosteron.

Ca principal hormon androgenic, acesta se găseşte la nivel glandular în concentraţie de 5 ori mai mare decât a testosteronului (5 ng/g ţesut faţă de 1ng/g ţesut prostatic) şi acţionează prin intermediul unui receptor nuclear specific.

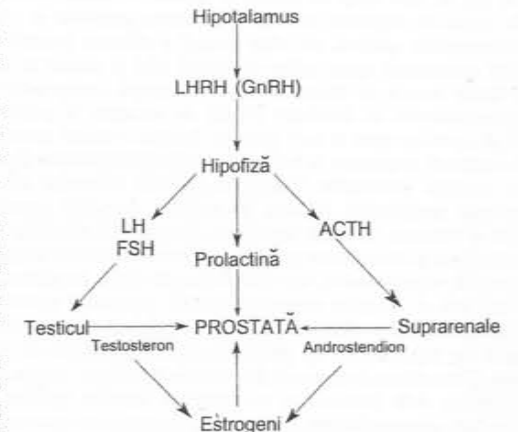


Fig. 13.35. Controlul neuro-endocrin al prostatei.

Hipotalamusul eliberează o mică proteină (10 aminoacizi), denumită hormon eliberator de LH (LHRH) sau hormon eliberator de gonadotropine (GnRH). În timpul stimulării LHRH, hipofiza eliberează LH, care este transportat la testicule, unde acționează asupra celulelor Leydig pentru a stimula sinteza steroizilor și eliberarea testosteronului, care devine androgenul major seric capabil să activeze creșterea prostatică.

Estrogenii, blocând indirect acțiunea androgenilor, realizează o adevărată castrare chimică. Prolactina pare a crește captarea androgenilor în prostată, afectând sinteza acidului citric ca principal blocant al ionilor inhibitori metalici.

Efectele glandelor endocrine asupra prostatei sunt schematizate în fig. 13.35.

Astfel, prostata, ca și alte țesuturi accesorii sexului masculin, este supusă controlului complex neuro-endocrin, în vederea menținerii formei, dimensiunilor și funcțiilor sale sexuale.

14. HORMONII LOCALI

În afara hormonilor circulanți secretați de glandele endocrine clasice, un rol important în autoreglarea marilor funcții dețin hormonii locali, ca produși de sinteză și secreție ai celulelor neuro-glandulare (derivate din crestele neurale) ale sistemului endocrin difuz, paracrin sau APUD. Acesta a fost identificat mai întâi în intimitatea epiteliului gastro-intestinal, pentru ca, ulterior, să i se demonstreze prezența în numeroase alte țesuturi și organe. Celulele paracrine posedă capacitatea de a capta precursori ai aminelor biogene și a-i decarboxila, în vederea formării de peptide prevăzute cu proprietăți stimulatoare sau inhibitoare asupra celulelor din jur (fig. 14.1). De aici și denumirea de celule APUD *(amine precursor uptake and decarboxylation)* dată de către Pearse (1966) celulelor neuro-glandulare din tubul digestiv, pancreas, plămâni, căi hepato-biliare, uro-genitale etc. Ulterior s-a precizat că și pe alte căi metabolice se pot forma hormoni locali la nivel celular, atât de natură proteică, cât și lipidică.

Asemenea celule formatoare de hormoni locali sunt larg răspândite în întregul organism, reprezentând cea de a treia cale efectoare, alături de căile somato-vegetative și endocrine clasice.

Produșii de secreție ai celulelor neuro-glandulare au structură aminică, polipeptidică sau lipidică.

Din prima categorie fac parte histamina, serotonina, octopamina și alte monoamine biogene.

În cea de a doua categorie au fost incluse toate peptidele biologic active rezultate din metabolismul propriu al diverselor țesuturi periferice și centrale, începând cu hormonii gastro-intestinali, kininele plasmatice și sistemul renină-angiotensină și sfârșind cu peptidele opioide, substanța P, neurotensina, neurokinina și altele. Datorită prezenței și eliberării lor în cantități variabile, multe din organele cu funcții înalt diferențiate, cum sunt creierul, inima sau plămânul, sunt considerate și organe endocrine.

Cea de a treia categorie de hormoni locali este reprezentată de derivații acizilor grași polinesaturați de tipul prostaglandinelor (PGA, PGE, PGF), prostaciclinelor, tromboxanilor și leucotrienelor. În majoritatea celulelor APUD coexistă hormoni peptidici cu monoamine biogene (histamina, dopamina, serotonina), produși care sunt eliberați împreună, fie în circulație, cu rol endocrin, fie în

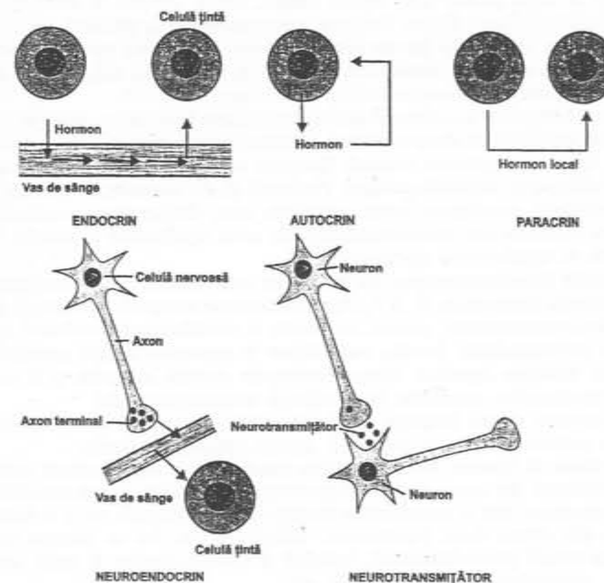


Fig. 14.1. Modalități diferite de transmisie a semnalelor chimice în organism.

spaţiul interstiţial, cu rol paracrin. Ipoteza sistemului APUD are meritul de a semnala şi argumenta originea comună a celulelor care asigură atât controlul nervos, cât şi endocrin al organismului, precum şi existenţa aceloraşi factori umorali în ţesuturile: nervos, gastro-intestinal, miocardic, pulmonar, renal etc.

În acelaşi timp, această ipoteză oferă o mobilitate conceptuală în ceea ce priveşte potenţialul multifuncţional al hormonilor APUD. De exemplu, peptidele opioide pot acţiona ca neurotransmiţători în sistemul nervos central sau periferic, ca hormon tradiţional (clasic) după eliberarea din hipofiză şi medulosuprarenală sau ca hormon paracrin în tractul gastro-intestinal.

În timp, denumirea de sistem neuro-endocrin difuz a fost criticată, întrucât nu toate celulele APUD au origine neuro-ectodermală. Astfel, sistemul de celule APUD gastro-intestinale este tipic endocrin, atât din punct de vedere histologic, cât şi embriologic (nederivând din crestele neurale), mai adecvat fiind termenul de sistem endocrin difuz. Cu toată lipsa unui sistem cuprinzător de clasificare unanim acceptat, care să satisfacă din punct de vedere embriologic, morfologic şi funcţional (situaţie justificată de altfel prin existenţa reală şi frecvent greu de delimitat a interpătrunderii sau răspândirii difuze a celulelor cu potenţial secretor endocrin), se poate considera că sistemul APUD prezintă o componentă centrală şi o alta periferică, ambele eliberatoare de factori hormonali comuni sau proprii teritoriului respectiv, prevăzuţi cu acţiuni modulatoare locale sau la distanţă.

14.1. MONOAMINELE BIOGENE

Dintre monoaminele biogene, mai bine cunoscute sunt histamina şi serotonina.

Histamina este larg răspândită în aproape toate ţesuturile regnului animal. Concentraţia sa variază în funcţie de specie şi ţesut. Cele mai mari cantităţi au fost găsite la iepuri (1–5 mg/ml sânge), iar cele mai reduse la câine (0,001–0,04 mg/ml sânge). Pisica, cobaiul şi omul prezintă valori intermediare (0,02–0,08 mg/ml sânge). Pielea, mucoasa gastro-intestinală şi plămânii conţin cele mai mari cantităţi de histamină la om. Principalul loc de sinteză, stocare şi eliberare este mastocitul din adventicea vaselor sanguine. În afara histaminei mastocitare există şi un stoc tisular nemastocitar de histamină. Acesta a fost identificat în mucoasa gastro-intestinală şi ţesutul nervos cerebral.

Sinteza histaminei se realizează prin decarboxilarea histidinei cu ajutorul histidin decarboxilazei, care foloseşte piridoxal fosfatul drept coenzimă. Eliberarea sa din granulele mastocitare este determinată de către numeroşii factori de agresiune tisulară, începând cu infecţiile, arsurile şi reacţiile de hipersensibilitate mediată şi sfârşind cu extractele proteice, veninurile şi alte substanţe cu greutate moleculară mare (dextran, polivinilpirolidonă, curarizante, unele antibiotice etc.). Degranularea mastocitelor ca principală etapă a eliberării de histamină este calciu-dependentă. În cazul terminaţiilor neuronale, eliberarea histaminei apare condiţionată de depolarizarea membranară.

Acţiunile fizio-farmacologice ale histaminei sunt multiple. Ele se realizează prin intermediul a două tipuri de receptori histaminici, H_1 şi H_2. Spre deosebire de receptorii histaminici de tipul H_1 care stau la baza efectelor bronhoconstrictoare, uterine, intestinale şi vasodilatatoare periferice, receptorii H_2 sunt implicaţi în acţiunile gastrosecretorii. Acestea sunt utilizate în explorarea funcţiei secretorii a stomacului, descrisă la capitolul de fiziologie digestivă. Efecte secretagoge exercită histamina şi la nivelul glandelor salivare şi lacrimale, pancreasului, bronhiilor, intestinului şi medulosuprarenalei.

Ca mediator chimic potenţial al fibrelor senzitive histaminergice, histamina endogenă participă la producerea reacţiilor reflexe de axon şi la apariţia senzaţiei de durere.

În calitate de hormon local, histamina mastocitară şi nemastocitară contribuie la mecanismele de reglare a circulaţiei din cursul reacţiilor hiperemiante de apărare tisulară normală şi patologică. Participarea ei a fost demonstrată atât în manifestările alergice locale şi generale, cât şi în fenomenele adaptative de tipul hiperemiei din efortul fizic, hipertermiei, inflamaţiei etc. Tot ca hormon local, histamina stimulează musculatura netedă gastro-intestinală, bronşică şi uterină, precum şi unele secreţii glandulare (gastrică, intestinală, pancreatică, salivară, lacrimală etc.).

Activarea receptorilor histaminergici produce modificări ale conţinutului în nucleotide ciclice intracelulare. Prin intermediul receptorilor H_1, blocaţi de antihistaminicele clasice, histamina activează adenilat ciclaza membranară, determinând acumularea de cAMP la nivel celular. Se pare că prin acelaşi mecanism se realizează efectele de tip H_2 (gastrosecretorii), inhibate de burimamidă şi metiamidă.

La nivel central, histamina îndeplineşte atât rol de mediator chimic hipotalamic, cât şi modulator al activităţii şi metabolismului cerebral. Activarea adenilat ciclazei de către histamină a fost observată în hipocamp, hipotalamus şi neocortex. Unele antidepresante par să acţioneze prin blocarea adenilat ciclazei sensibile la histamină.

Inactivarea histaminei endogene şi exogene se realizează fie prin metilare, cu ajutorul imidazol N-metil transferazei prezente în cantităţi mari în mucoasa gastrică, fie prin dezaminare oxidativă, de către histaminaza (diaminoxidaza) tisulară sau plasmatică. Aceasta din urmă este crescută în cursul sarcinii.

Serotonina, enteramina sau 5-hidroxitriptamina, îndeplineşte ca şi histamină criterii atât de substanţă neurotransmiţătoare, cât şi de hormon local. Faptul apare firesc dacă se au în vedere similitudinile ultrastructurale dintre celulele nervoase şi endocrine, prevăzute în ambele cazuri cu proprietăţi secretoare. Principalele surse de serotonină la mamifere sunt celulele enterocromafine din mucoasa gastro-intestinală, mastocite şi ţesutul nervos cerebral. Spre deosebire de mastocite, care sunt capabile să producă serotonină, trombocitele fac doar oficiul de transport al acesteia.

Sinteza serotoninei rezultă din hidroxilarea triptofanului, urmată de decarboxilare. Blocarea triptofan hidroxilazei de către para-clorofenilalanină determină depleţie de serotonină şi insomnie. Spre deosebire de enzima hidroxilantă formatoare de 5-hidroxitriptofan, decarboxilaza acestuia (5-HT decarboxilaza) nu are caracter limitant. Stocarea la nivel celular se face în prezenţa ATP sub formă de vezicule granulare uşor degradabile de către reserpină şi derivaţii săi. Pe această cale, reserpina provoacă depleţie nu numai de catecolamine, ci şi de serotonină. Eliberarea este calciu-dependentă atât în cazul celulelor enterocromafine şi al mastocitelor, cât şi al neuronilor serotoninergici.

Acţiunile fizio-farmacologice ale serotoninei sunt numeroase şi se produc prin intermediul receptorilor serotoninergici. Aceştia sunt de două tipuri: S_1 şi S_2. În timp ce receptorii S_1 sunt responsabili de efectele vasodilatatoare ale serotoninei din teritoriile muscular şi cutanat, receptorii S_2 sunt vasoconstrictori arteriali şi venoşi în teritoriile splanhnic şi pelvin. Pe această bază s-au introdus substanţele blocante de receptori S_2 de tipul ketanserinei în tratamentul hipertensiunii arteriale. Cele două tipuri de receptori serotoninici au fost identificate şi la nivelul plachetelor, sistemului nervos, tubului digestiv şi altor teritorii efectoare. Prin intermediul acestora, serotonina provoacă efecte de tip excitator sau inhibitor la nivelul diverselor ţesuturi şi organe.

Dacă efectele vasculare diferă în funcţie de teritoriul vascular, asupra musculaturii netede digestive, uterine şi bronşice exercită în mod constant acţiuni stimulante. Concomitent cu creşterea motilităţii gastro-intestinale, serotonina provoacă bronhoconstricţie şi vasodilataţie în segmentul cefalic şi roşeaţa feţei, caracteristică sindromului carcinoid (hipersecretor de serotonină). Fenomene similare de eliberare crescută a serotoninei au loc în cazurile de agresiune mastocitară şi agregare plachetară. Serotonină astfel eliberată participă la reacţiile tisulare locale de tip capilaroconstrictor, contribuind la realizarea timpului vascular al hemostazei fiziologice.

Ca produs de secreţie a celulelor paracrine din tubul digestiv, căile biliare, pancreatice şi respiratorii, serotonina îndeplineşte rol de hormon local şi la distanţă, prevăzut cu acţiuni predominant activatoare ale contractilităţii şi secreţiilor respective. Efectele musculotrope ale serotoninei sunt antagonizate de metisergid, LSD, ciproheptadină etc.

La nivel central, serotonina este implicată în realizarea diverselor activităţi comportamentale. Un rol sigur deţine în geneza somnului cu unde lente, întrucât administrarea de precursori ai serotoninei induce somnul iar inhibarea sintezei acesteia cu para-clorofenilalanină determină insomnie (Jouvet, 1972). Efecte inhibitoare exercită serotonina şi asupra structurilor simpatice şi căilor nociceptive cerebro-spinale. Echilibrul serotonină-catecolamine cerebrale asigură menţinerea presiunii sanguine, temperaturii corporale, ingestiei de alimente şi activităţi psiho-afective în limite normale. Numeroase cercetări clinico-experimentale din ultimii 20 de ani indică existenţa unei corelaţii semnificative între comportamentul agresiv, autodistructiv (autoagresiune) şi suicidal, pe de o parte, şi concentraţiile scăzute la nivel central ale serotoninei, dopaminei şi metaboliţilor acestora, pe de altă parte. Subiecţii care prezintă alterări cu localizare paleocorticală a

turnover-ului metabolic al aminelor biogene se constituie ca un „grup de risc" din acest punct de vedere. Participarea serotoninei la elaborarea diferitelor forme de activitate neuro-psihică este sprijinită atât de efectele antidepresive ale imipraminei și iproniazidei, ca inhibitori ai inactivării sale de către MAO, cât și de proprietățile halucinogene ale blocării receptorilor serotoninici din creier de către derivații acidului lisergic.

În afara serotoninei, la nivel cerebro-spinal există și alți derivați activi ai triptofanului. Dintre aceștia fac parte triptamina, 5-metoxitriptamina și melatonina (ca hormon pineal). Triptamina și 5-metoxitriptamina se găsesc mai ales în mezencefal. Concentrația 5-metoxitriptaminei este crescută în LCR al bolnavilor de schizofrenie acută și manie, iar administrarea sa intracisternală produce catatonie.

Dopamina, cunoscută ca neurotransmițător adrenergic, are în prezent și statut de neurohormon local. Eliberată de neuronii nucleului arcuat al hipotalamusului, deține ca funcție principală inhibarea eliberării de prolactină din lobul anterior hipofizar. Astfel, alături de celelalte căi centrale ale dopaminei (mezocorticală, mezolimbică și nigro-striate), calea tubero-infundibulară dopaminergică reprezintă o importantă cale de legătură între hipotalamus și hipofiză.

Substanțele blocante ale receptorilor pentru dopamină (de exemplu antipsihoticele) determină creșterea prolactinemiei și tulburări ale lactației, ciclului menstrual, cefalalgii și disfuncții sexuale. Aceste efecte sugerează implicarea dopaminei în reglarea stării de graviditate, a comportamentului maternal și a sensibilității senzitivo-senzoriale în general. Un rol similar, de inhibare a prolactinei, se atribuie dopaminei eliberate din hipofiza posterioară, alături de vasopresină și oxitocină.

O altă funcție modulatoare importantă este deținută de dopamina de la nivelul ganglionilor bazali, în controlul motilității. Scăderea acesteia de la nivelul căii nigro-striate determină apariția bolii Parkinson, cu afectarea capacității de control a tonusului muscular și a mișcărilor voluntare.

La nivelul lobilor frontali, dopamina controlează fluxul de informații ce ajunge la scoarță din alte zone cortico-subcorticale. Alterările dopaminergice de la nivelul acestor regiuni cauzează declinul funcțiilor neurocognitive și îndeosebi a memoriei, atenției și capacității de rezolvare a problemelor.

Un loc aparte se atribuie dopaminei în sistemul comportamental de motivare pozitivă și negativă, ca factor de stimulare a dorinței de plăcere și de predicție a activităților plăcute. O astfel de participare este importantă și pentru comportamentul alimentar și sexual, cu consecințe negative asupra consumului de droguri de tipul cocainei și amfetaminelor, care inhibă recaptarea dopaminei, mărindu-i durata de acțiune la nivelul creierului.

Octopamina se găsește în majoritatea organelor prevăzute cu inervație simpatică, cu rol neprecizat încă. Ea este sintetizată din tiramină cu ajutorul dopamin beta-hidroxilazei și stocată în veziculele celulelor cromafine simpatice, reprezentând 5–10% din conținutul total de catecolamine. Eliberarea sa are loc simultan și în aceleași condiții cu catecolaminele din teritoriile presinaptice, sugerând rolul acesteia de cotransmițător sau modulator al mediației chimice simpatico-adrenergice. Localizarea subcelulară a octopaminei la nivelul terminațiilor simpatice nu exclude posibilitatea rolului său de fals mediator simpatic. Este sintetizată din aminoacidul tirozină sau tiramină. Este inhibitoare a enzimei MAO, stimulează atât receptorii a, cât și b-adrenergici, cu efecte antidepresive și antihipotensive.

14.2. HORMONII LOCALI PEPTIDICI

Perfecționarea continuă a tehnicilor de purificare, identificare și caracterizare a peptidelor biologic active a contribuit substanțial la cunoștințele actuale despre hormonii locali de natură peptidică. O mare parte dintre aceștia au fost prezentați deja, ca principali factori de autoreglare locală și generală a circulației, digestiei, excreției etc.

În cele ce urmează vor fi expuse principalele implicații funcționale privind sistemul renină-angiotensină, sistemul kininogenaze-kinine, hormonii gastro-intestinali, sistemul opiat endogen, substanța P, neurotensina și factorul natriuretic atrial.

14.2.1. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ

Sistemul renină-angiotensină (SRA) este unul din cele mai cunoscute componente ale sistemului APUD, cu roluri majore în reglarea hidroelectrolitică și cardio-vasculară a organismului. Au trecut aproape 100 de ani de la descoperirea reninei de către Tigerstedt și Bergman (1898) și cercetările privind implicațiile funcționale ale SRA atât de origine renală, cât și extrarenală reprezintă în continuare una din „zonele fierbinți" atât ale studiilor experimentale de fiziologie, cât și ale fiziologiei clinice. Având în vedere că SRA de origine renală a fost expus în capitolul Fiziologia aparatului excretor (biosinteza componentelor sistemului, roluri, reglare), vom prezenta mai întâi succint SRA sistemic, de origine predominant renală, insistând asupra acțiunilor fizio-farmacologice ale angiotensinei II active. Acesta este un sistem enzimatic cu rol hormonal circulant, prevăzut cu acțiuni periferice și centrale bine cunoscute. Angiotensina II circulantă, ca produs final al SRA, este considerată un veritabil „hormon al homeostaziei hidroelectrolitice", intervenind în reglarea aportului și eliminării de apă și electroliți. Efectele sale sunt datorate atât acțiunilor la nivelul musculaturii netede vasculare inclusiv renale, cât și la nivelul relațiilor funcționale ale SRA cu corticosuprarenala, medulosuprarenala, structurile nervos-centrale, hipofiza și epifiza. Menținerea homeostaziei circulatorii se realizează prin efecte vasoconstrictoare intense și generalizate, asociate cu cele de conservare a apei și sodiului în organism.

Sintetic, funcțiile SRA ca sistem enzimatic formator de angiotensină II activă la nivelul diverselor țesuturi periferice cuprind următoarea enumerare:

a) Angiotensina II stimulează puternic contracția mușchiului neted vascular arterial, cu răspuns presor sistemic (de 40–50 de ori mai puternic decât al noradrenalinei), prin acțiune atât directă asupra fibrei musculare pe receptori specifici (Ai), cât și indirect, prin blocarea recaptării de noradrenalină de către terminațiile nervoase simpatice. Efectul asupra circulației venoase este mai slab, datorită densității scăzute a receptorilor angiotensinici. Acțiuni hipertensoare ale angiotensinei au fost obținute și după administrarea centrală în circulația cerebrală sau intracerebro-ventricular; aria postrema bulbară, mezencefalul și hipotalamusul sunt considerate zone ale acțiunii presoare centrale determinate de peptid prin activarea unui mecanism adrenergic.

În cadrul acțiunii vasoconstrictoare generalizate, angiotensina intervine și în autoreglarea fluxului sanguin renal și a filtrării glomerulare în limitele variației valorilor presiunii arteriale cuprinse între 80–200 mmHg. În cazul în care SRA circulant are o activitate exagerată, ca urmare a ischemiei cronice a parenchimului renal, este posibilă apariția hipertensiunii.

b) Prin acțiune directă asupra zonei glomerulate a corticosuprarenalei, angiotensina stimulează biosinteza de aldosteron, cu care se află în relație de *feed-back*.

În același timp, peptidul angiotensinic activează și celulele cromafine ale medulosuprarenalei și, în consecință, determină eliberarea de catecolamine atât prin mecanism direct, cât și pe cale indirectă nervoasă centrală (după cum se va vedea mai jos).

c) Angiotensina II este un modulator al transmisiei nervoase parasimpatice și mai ales simpatice. Ea stimulează eliberarea de acetilcolină atât la nivelul celulelor ganglionare și terminațiilor nervoase colinergice periferice, cât și în sinapsele centrale. De asemenea, facilitează transmiterea simpatică prin acțiune pre- și postsinaptică, crescând sinteza și eliberarea de noradrenalină la nivelul atât al ganglionilor simpatici și al terminațiilor postganglionare adrenergice, cât și la nivel central.

La aceste efecte se adaugă acțiunea angiotensinei la nivelul terminațiilor nervoase simpatice, de potențare adrenergică prin mecanismul inhibării procesului de recaptare neuronală a mediatorilor simpatici.

Acțiunile stimulatoare cardiace ale angiotensinei sistemice (ca factor inotrop și cronotrop pozitiv) sunt, de asemenea, mediate în mare măsură de terminațiile nervoase postganglionare adrenergice.

d) Angiotensina circulantă stimulează eliberarea atât de ADH neurohipofizar, cât și de ACTH adenohipofizar; ultima acțiune se realizează prin intermediul CRF hipotalamic ca activator al eliberării de hormon adrenocorticotrop.

e) Angiotensina activează comportamentul dipsogenic și ingestia de apă prin mecanismul stimulării organului subfornical periventricular și a centrului hipotalamic al setei.

SRA, deși este bine reprezentat la nivelul țesutului renal, asigurând suficiente cantități de angiotensină II circulantă în organism, acest sistem se află răspândit și în alte țesuturi și organe ca: vase, cord, glandă

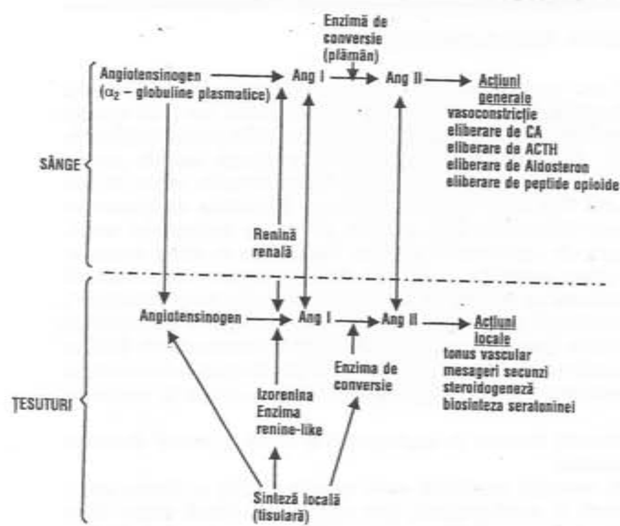


Fig. 14.2. Sistemul renină-angiotensină sanguin și tisular.

suprarenală, creier și glande anexe (hipofiză și epifiză), glandă submaxilară, uter, placentă, lichid amniotic etc. Acestea conțin toți factorii necesari sintezei locale de angiotensină (Ang) II activă (fig. 14.2).

Îndeplinind toate criteriile de reprezentare (biologice, chimice și radioimunologice) ale unui sistem hormonal local, sistemul intrinsec renină-angiotensină a fost recunoscut ca o entitate distinctă, proprie diverselor țesuturi și organe, iar angiotensina II a căpătat statut și de hormon local. Astfel a apărut noțiunea de SRA tisular cu rol paracrin și autocrin.

O importanță aparte prezintă SRA de origine cerebrală și cardio-vasculară. Existența sistemului renină-angiotensină de origine cerebrală a fost demonstrată pentru prima dată de către Ganten și colab. (1970), pe de o parte, și de Fischer-Ferraro și colab. (1970), pe de altă parte, în numeroase structuri nervoase: scoarță cerebrală, trunchi cerebral și hipotalamus. Extinzând cercetările la nivelul altor structuri centrale, colectivul nostru a semnalat prezența SRA în glandele anexe cerebrale, hipofiză și epifiză. Alături de acțiunile angiotensinei circulante la nivelul sistemului nervos și glandelor anexe (efect dipsogenic, stimularea eliberării de ADH și ACTH), SRA intrinsec cerebral are propriile sale acțiuni și roluri, similare și diferențiate. Există un volum imens de date care pledează pentru angiotensina II cerebrală ca având rol atât de neurotransmițător local, cât și de neurohormon, cu acțiune modulatoare de tip „acord fin" (tuner) a diferitelor procese fiziologice centrale. Distanța dintre zonele de eliberare și receptori fiind mai scurtă decât pentru Ang II sistemică, acțiunile sunt mai rapide.

Enumerativ, Ang II din creier are cel puțin patru roluri, și anume:

a) Rol de hormon presor și reglator al homeostaziei hidroelectrolitice (reglarea volumelor lichidiene ca răspuns la hipovolemie), cu implicații în controlul presiunii arteriale și boala hipertensivă.

b) Rol în eliberarea unor hormoni hipofizari (ACTH, ADH, prolactină, ocitocină) și în reproducere (ciclul menstrual).

c) Rol de neurotransmițător sinaptic, interacționând cu serotonina, catecolaminele, prostaglandinele, peptidele opioide și alte peptide.

d) Rol în modularea unor funcții nervoase înalte, asociate actelor comportamentale: motivația (setea, durerea), memoria, posibil învățare și controlul motricității.

Există date care sprijină rolul Ang II cerebrale ca factor de menținere atât a echilibrului ionic neuronal, prin activarea ATPazei membranare, cât și a balanței hidroelectrolitice generale, prin acțiunile ADH eliberatoare și dipsogene, acționând conjugat cu sistemul renină-angiotensină periferic (fig. 14.3).

Ambele sisteme se completează reciproc prin intermediul verigilor reno-corticosuprarenale (modularea filtrării glomerulare și secreției de aldosteron) și hipotalamo-hipofizare (eliberarea de ADH și ingestia de apă), ducând la creșterea cantității de lichide din organism prin retenție de sodiu, apă și aport hidric. În timp ce SRA cerebral inițiază setea hiperosmotică, SRA de origine periferică favorizează declanșarea setei hipovolemice. Ang II cerebrală pare implicată mult mai puternic în mecanismul setei (comparativ cu Ang II periferică), prin acțiunile sale dovedite asupra receptorilor specifici din organul subfornical, organul vascular al laminei terminale, nucleul supraoptic, nucleul preoptic median și aria postrema, cu un rol important în homeostazia volemică; acest tip de acțiune este inhibat de stimularea receptorilor de întindere auriculară eliberatori de factor natriuretic atrial (ANF). Ang II circulantă ar participa la producerea setei prin concentrații mult mai înalte și în situații extreme, cum sunt deshidratarea intensă și hipovolemia severă.

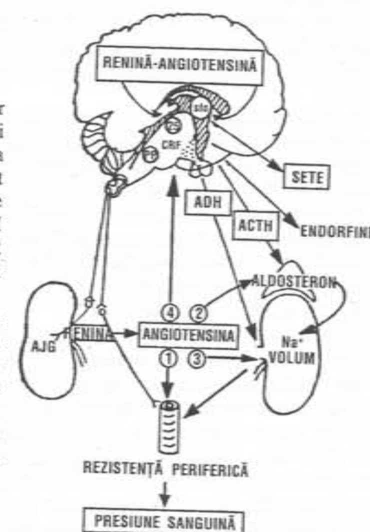


Fig. 14.3. Efecte centrale și periferice ale SRA. AJG, aparat juxta-glomerular. sfo, organ subfornical. ns, nucleu supraoptic. ap, aria postrema. 1, 2, 3, 4, acțiunile angiotensinei.

Comportamentul la sete implică, de asemenea, activitate motorie și memorare. Unele din structurile nervoase răspunzătoare de aceste funcții, precum nucleul olivar și respectiv hipocampul, prezintă receptori pentru Ang II, dar mecanismele de intervenție ale acesteia nu sunt încă precizate.

Un număr mare de experimente au arătat că administrarea intracerebrală de Ang II determină răspunsuri presoare asociate cu efecte dipsice și antidiuretice prompte, răspunsuri care pot fi inhibate cu blocanți ai receptorilor angiotensinici, de tipul saralazinei.

În aceste acțiuni presoare sunt implicate structurile nervoase participante la realizarea homeostaziei volemice enumerate mai sus. Apare astfel justificată atribuirea unui anumit rol Ang II cerebrale și în producerea hipertensiunii arteriale.

Mecanismul de realizare a efectului presor de către Ang II endocraniană este declanșat nu numai de hiperosmoza eliberatoare de ADH și activatoare a dipsogenezei, ci și prin alte acțiuni asociate: creșterea activității simpatice și inhibarea activității barореflexe a nucleului tractusului solitar.

Spre deosebire de Ang II circulantă, cea cerebrală are și unele acțiuni diferite. Astfel, în timp ce Ang II sistemică prezintă efecte antinatriuretice, Ang II din creier favorizează inhibarea eliberării de aldosteron și natriureza; ea stimulează în același timp apetitul pentru sodiu, ca măsură de tamponare a scăderii acestui ion în organism, în final balanța sodică rămânând echilibrată.

În acest mod, Ang II cerebrală crește ingestia de Na în hipovolemie și controlează, în același timp, nivelul de Na din creier.

O altă grupă de efecte ale SRA cerebral sunt cele legate de modularea transmisiei sinaptice centrale. Acest rol este dovedit atât de prezența reninei în structurile neuronale sinaptozomale, cât și de cercetări care au arătat creșterea frecvenței de descărcare în aplicările directe de Ang II pe neuronii din nucleii supraoptici și organul subfornical.

Ang II din structurile nervoase centrale stimulează eliberarea și *turnover*-ul noradrenalinei din nucleul tractusului solitar, nucleul comisural, nucleul motor al vagului și al dopaminei în eminența mediană; răspunsul catecolaminic la Ang II este dependent de încărcarea cu sodiu a organismului și are implicații în controlul presiunii arteriale (creșterea noradrenalinei în LCR urmărește paralel creșterea presiunii arteriale).

Aceste efecte sunt specific mediate de Ang II cerebrală; mai mult, s-au pus în evidență relații de tip *feed-back* neuronal între receptorii noradrenergici și cei angiotensinergici. SRA cerebral are relații funcționale și cu axa hipotalamo-hipofizo-gonadală. În cursul ciclului estral, cercetările de laborator au arătat scăderea apetitului pentru apă și reducerea numărului de receptori angiotensinici în aria preoptică, hipotalamusul lateral, bulbul olfactiv și hipofiză; în contrast, efectele periferice ale estrului sunt de creștere a angiotensinogenului plasmatic și a numărului de receptori uterini pentru angiotensină. Se apreciază că de modificările menționate sunt răspunzători estrogenii, administrarea acestora determinând efectele mai sus prezentate.

Un alt aspect privind rolurile Ang II din creier şi organele anexe este cel referitor la SRA epifizar. Concentraţiile mari în renină-angiotensină la nivelul pinealei, variaţiile nictemerale ale acestui sistem în manieră analogă cu cele pentru noradrenalină şi melatonină, cât şi numeroasele relaţii de interdependenţă între aceşti factori (Ang II cerebrală creşte doz-dependent sinteza de serotonină, lipsa serotoninei deprimă răspunsul presor la Ang II) au pus problema implicării Ang II din creier în ritmul diurn alături de serotonină şi, mai mult chiar, a rolului său posibil de nou hormon epifizar.

La nivel cerebral s-au semnalat interrelaţii şi între Ang II şi opiaţi. Astfel, enkefalinele, beta-endorfinele şi morfina inhibă efectele Ang II administrate intracerebral, în timp ce naloxonul (antagonist opiat) anulează această acţiune, potenţând chiar efectele presoare ale Ang II.

Ipoteza existenţei unor corelaţii funcţionale între angiotensina din creier şi opiaţii endogeni este sprijinită şi de observaţiile privind implicarea acesteia în analgezie.

În ceea ce priveşte relaţiile dintre Ang II cerebrală şi cea sistemică, ele sunt dictate de faptul că în mod normal bariera hemato-encefalică previne pasajul Ang II periferice la receptorii din creier, excepţie făcând doar eminenţa mediană, aria postrema şi organele circumventriculare (organul subfornical şi organul vascular al laminei terminale).

În concentraţii mici, Ang II sistemică activează numai receptorii cerebrali lipsiţi de barieră, însă, la concentraţii înalte, peptidul difuzează, activând receptori care în mod obişnuit sunt stimulaţi numai de Ang II cerebrală.

Unul din sistemele renină-angiotensină cu largi implicaţii clinice este şi cel de origine cardio-vasculară. Prezenţa unei activităţi renin-*like* în cord a fost semnalată în 1970 de Hayduk şi colab., ulterior punându-se în evidenţă toate componentele SRA în majoritatea structurilor cardio-vasculare.

Atât muşchiul cardiac, cât şi musculatura netedă vasculară conţin toţi factorii necesari sintezei locale de Ang II.

Precursorul şi enzimele implicate (renina, angiotensinogenul, enzima de conversie) posedă expresie genică (existenţa ARN mesager specific), reuşindu-se clonarea şi identificarea distribuţiei lor celulare.

Concentraţiile cele mai mari de Ang II de origine cardiacă se găsesc în ordine descrescătoare în: atriul drept, atriul stâng, septul interventricular, ventriculul stâng. SRA miocardic participă la autoreglarea şi modularea activităţii inimii, adaptând-o la necesităţile organismului, prin următoarele acţiuni biologice:

a) Efecte inotrop şi cronotrop pozitive datorate creşterii conductanţei transmembranare pentru calciu şi duratei fazei în platou a potenţialului membranar de acţiune a miocitelor.

b) Stimularea creşterii fibrelor miocardice şi a musculaturii netede vasculare.

c) Acţiune coronaroconstrictoare (factor de reglare locală a circulaţiei coronariene).

Dovezile experimentale privind rolurile enunţate au stat la baza introducerii în terapia insuficienţei cardiace a inhibitorilor enzimei de conversie cu efecte favorabile atât asupra forţei de contracţie a miocardului, cât şi asupra circulaţiei coronariene. În prezent, inhibitorii secreţiei de renină şi ai enzimei de conversie sunt utilizaţi pe scară largă atât în tratamentul hipertensiunii arteriale, cât şi al insuficienţei cardiace congestive.

14.2.1.1. **Noi angiotensine bioactive**

Un important pas înainte s-a făcut în ultimile decenii odată cu descoperirea atât a unor noi enzime angiotensin-formatoare, cât şi a altor peptide angiotensinice bioactive. În afara reninei secretate de AJG renal, o activitate renin-*like* a fost descoperită în numeroase ţesuturi şi organe, întregite de tonină şi catepsinele D şi G transformatoare ale angiotensinogenului inactiv în Ang I (1–10), precum şi de chimază şi cele două enzime de conversie (ACE_1 şi ACE_2), generatoare de Ang II (1–8), Ang III (2–8) şi Ang 1–7. Activitatea enzimatică a acestora este continuată la nivel tisular de către aminopeptidaze, carboxipeptidaze sau endopeptidaze, realizând biosinteza altor peptide active (Ang 3-8; Ang 3-7; Ang 1–5) rezultate din inactivarea Ang II şi prevăzute cu proprietăţi similare sau diferite de ale substanţei de bază. Schema de ansamblu a participării enzimelor formatoare şi inactivante de angiotensine bioactive la nivel circulant şi tisular este următoarea (fig. 14.4):

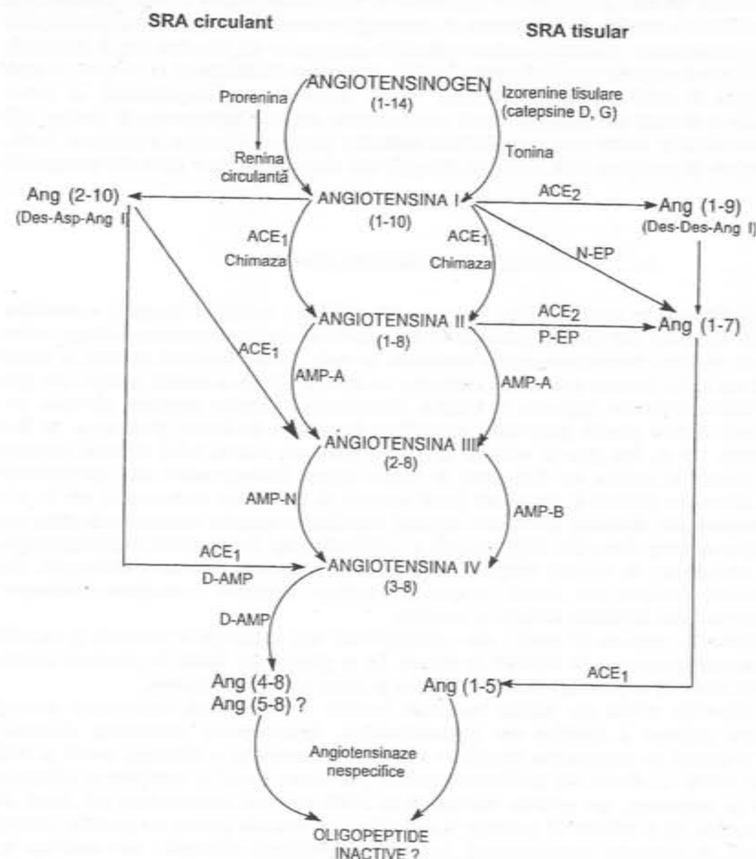


Fig. 14.4. Căile enzimatice de generare a angiotensinelor bioactive. ACE_1, enzima de conversie a angiotensinei I (dipeptidilcarboxipeptidază). ACE_2, enzima de conversie a angiotensinei II (carboxipeptidaza). AMP-A, aminopeptidaza A. AMP-B, aminopeptidaza B. AMP-N, aminopeptidaza N. D-AMP, dipeptidilaminopeptidaza. N-EP, endopeptidaza neutră (neprilizin). P-EP, prolilendopeptidaza.

Cascada enzimatică a generării de angiotensine active a fost întregită de ample cercetări referitoare la acţiunile fizio-farmacologice ale acestora la nivelul diverselor ţesuturi şi organe. Au fost identificaţi receptori specifici angiotensinelor respective, precum şi mecanismul diferit de acţiune în unele cazuri.

S-a precizat printre altele că efectele Ang II se realizează prin intermediul receptorilor AT_1 şi AT_2. În timp ce receptorii AT_1 mediază majoritatea proprietăţilor fiziologice ale Ang II, receptorii AT_2 contracarează o mare parte din acţiunile acesteia produse prin stimularea receptorilor AT_1. Este cazul efectelor cardio-vasculare, proliferative şi antidiuretice. Acţiuni parţial comune cu ale Ang II de tip AT_1 mai posedă doar Ang III (2–8) şi Ang V (3–7).

Atât Ang IV (3-8), cât mai ales Ang 1-7 acţionează în sens vasodilatator, diuretic, natriuretic şi antiproliferativ, contribuind la reacţiile de contracarare şi contrareglare în vederea îndepărtării dezechilibrelor create de stimularea predominantă vasoconstrictoare a stimulării receptorilor AT_1 de către Ang II circulantă. În cazul Ang IV predomină acţiunile nervoase centrale asupra proceselor de memorare şi învăţare, în timp ce Ang 1-7 acţionează în mod predominant periferic. Astfel, sistemul renină-angiotensină, ca sistem hormonal, s-a dovedit a fi mult mai complex decât s-a considerat iniţial. Angiotensina II rămâne însă principalul hormon circulant şi tisular prevăzut cu acţiuni endocrine generale, paracrine şi autocrine locale, dar efectele sale centrale şi periferice sunt modulate, întregite sau contracarate de o parte din produşii săi de metabolizare.

14.2.2. SISTEMUL KININOGENAZE-KININE

Descoperirea kalicreinei în urină de către Frey şi colab. (1928) a constituit începutul cercetărilor consacrate sistemului enzimatic din ţesuturi, prevăzut cu capacitatea de a elibera substanţe biologic active în plasmă, capabile să contracte musculatura netedă intestinală, de unde şi denumirea dată acestora de kinine plasmatice. Considerată iniţial hormon pancreatic, kalicreina s-a dovedit ulterior o enzimă tisulară care face parte din categoria serin-proteazelor, împreună cu tripsina, chimotripsina, elastaza, trombina, plasmina etc. Pentru că toate aceste enzime posedă proprietăţi proteolitice formatoare de kinine plasmatice, au fost denumite kininogenaze. Ele au fost puse în evidenţă în plasmă, pancreas, rinichi, tubul digestiv, mucoasa bronşică, glandele salivare şi sexuale etc. Din punct de vedere chimic, kininogenazele sunt glicoproteine bazice, prezente în numeroase ţesuturi şi organe sub formă inactivă, de precursori. Activarea lor are loc sub influenţa pH-ului, temperaturii, diluţiilor, solvenţilor organici, suprafeţelor rugoase, veninurilor de şarpe sau insecte, reacţiei antigen-anticorp, factorului Hageman (XII a) al coagulării etc. Forma activă a kininogenazelor manifestă o înaltă specificitate de substrat asupra alfa$_2$-globulinelor plasmatice, denumite kininogeni, din care rezultă kininele active propriu-zise. Astfel, s-a ajuns la descrierea sistemului kininogenaze-kininogen-kinine şi la descoperirea unor inhibitori naturali ai acestuia.

În cazul kalicreinei s-a precizat că aceasta este o glicoproteină larg răspândită în ţesuturile şi umorile organismului, cu greutate moleculară de 100 000 de daltoni. Ea se găseşte sub formă de precursor inactiv (kalicreinogen), uşor activabil în prezenţa factorilor chimici şi fizici mai sus-menţionaţi.

În timp ce kalicreina activă din plasmă determină formare de bradikinină, kalicreinele tisulare formează din acelaşi substrat şi kalidină sau metionilkalidină. Specificitatea substratului plasmatic (kininogenul) este asigurată de configuraţia spaţială a resturilor aminoacidice – histidină, serină şi acid aspartic, ale grupării active. La rândul său, inhibitorul proteazic polivalent capabil să inactiveze şi kalicreina este format din 58 de aminoacizi, are greutate moleculară de 6 500 şi a fost comercializat sub formă de trasylol. Atât kininogenul, cât şi inhibitorul proteazic al kalicreinei pot prezenta defecte congenitale, însoţite de alterări funcţionale ale sistemului kininoformator. După eliberare, kininele plasmatice sunt inactivate de către două kininaze prezente în plasmă, limfă şi ţesuturi. Una dintre acestea este identică cu enzima de conversie a angiotensinei I inactive în angiotensina II activă.

În linii mari, factorii activatori şi inhibitori ai kininelor plasmatice sunt prezentaţi în fig. 14.5.

Fenomenul în cascadă, de activare a kalicreinei şi transformare a kininogenului inactiv în kinine biologice active, duce la formarea de bradikinină, kalidină şi metionilkalidină.

Bradikinina conţine 9 aminoacizi, kalidina este formată din 10 aminoacizi, iar metionilkalidina din 11 aminoacizi. În cazul bradikininei, secvenţa lor este: Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-. La aceştia se adaugă lizina în cazul kalidinei şi metionina în cazul metionilkalidinei.

Implicaţiile funcţionale ale kininelor plasmatice sunt multiple datorită acţiunilor fizio-farmacologice la doze extrem de mici. Ele produc vasodilataţie, creşterea permeabilităţii capilare, diapedeză, edem, contracţia musculaturii netede extravasculare, iritaţia terminaţiilor nervoase senzitive etc. Între efectele celor trei plasmakinine nu sunt decât diferenţe cantitative. Astfel, kalidina exercită doar jumătate din activitatea bradikininei pe ileonul izolat de cobai, în timp ce efectele hipotensoare sunt de 2–3 ori mai puternice la iepure şi şobolan. În general, proprietăţile vasodilatatoare sunt de aproximativ 10 ori mai intense decât ale histaminei.

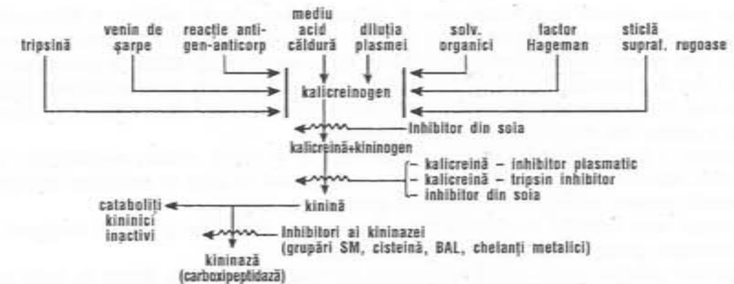


Fig. 14.5. Factorii activatori şi inhibitori ai formării de kinine plasmatice.

Injectate intravenos la om, kininele plasmatice produc roşeaţa tegumentelor şi dilatarea vaselor din muşchi, creier, rinichi, coronare etc. Adeseori provoacă durere de cap pulsatilă. Efectele dilatatoare sunt consecinţa acţiunii directe asupra musculaturii netede prevăzute cu receptori specifici. Aceştia sunt de cel puţin două tipuri: B_1, prezenţi în vase, şi B_2, în musculatura netedă a tubului digestiv. Prin acţiunile dilatatoare de la nivelul teritoriului arteriolo-capilar, plasmakinele participă la realizarea hiperemiei funcţionale a organelor în stare de activitate (glande exocrine, inclusiv cele sudorale, musculatura scheletică, miocard etc.). Există o adevărată competiţie între polipeptidele vasoactive dilatatoare de tipul bradikininei, pe de o parte, şi cele constrictoare de tip angiotensinic, pe de alta, cu rol determinant în autoreglarea tonusului arteriolo-capilar (fig. 14.6).

Competiţia se realizează atât la nivel de substrat alfa$_2$-globulinic, cât şi la nivelul enzimei de conversie cu rol dublu de formare a angiotensinei II active şi de inactivare a bradikininei, ca principală kinină plasmatică. Factorii activatori ai sistemului kininogenaze-kininogen-kinine exaltă concomitent şi activitatea sistemului intrinsec renină-angiotensină de către kalicreină, ca activator al proreninei şi formării de renină.

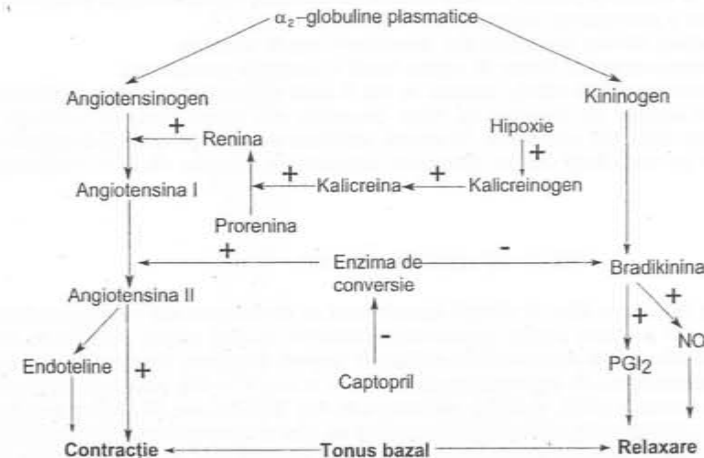


Fig. 14.5. Interrelaţii SRA-kininogen-bradikinină la nivel vascular.

În afara implicațiilor vasculare, un rol important revine sistemului kininogenaze-kininogen-kinine plasmatice în realizarea fibrinolizei. Activarea factorului XII al coagulării prin contactul cu colagenul subendotelial expus declanșează atât formarea activatorului extrinsec al protrombinei, cât și activarea kalicreinei. Aceasta din urmă este realizată de un activator peptidic al prekalicreinei (kalicreinogen), rezultat din scindarea proteolitică a factorului XII activat. Același peptid participă la transformarea proactivatorului plasminogenului în plasminogen activ, formator de plasmină. În felul acesta se realizează atât vasodilatația kininică, cât și fibrinoliza plasminică. La rândul lor, plasmina și kalicreina stimulează activarea factorului XII-Hageman și formarea activatorului prekalicreinei, realizându-se astfel relații de tip *feed-back* pozitiv și negativ între cele două căi (fig. 14.7).

În afara interferențelor cu sistemul fibrinolitic și coagulant, plasmakininele sunt implicate în reglarea funcțiilor renale. Activând sinteza intrarenală de prostaglandine, kininele plasmatice exercită, împreună cu acestea, efecte comune de facilitare a excreției de apă și electroliți.

Injectarea intraarterială de bradikinina determină creșterea diurezei și natriurezei, iar anticorpii antibradikinină inhibă ambele efecte ale acesteia. Pe această bază s-a emis ipoteza participării kininelor plasmatice la reglarea fiziologică a natriurezei. Modificări importante ale sistemului kininoformator se produc, de asemenea, în cursul ciclului estral, al sarcinii și parturiției. Kininogenul plasmatic, de exemplu, se dublează în sarcină și revine la normal după naștere. Activarea kalicreinogenului la naștere determină eliberare de kinine cu rol în adaptarea circulației nou-născutului la viața extrauterină.

Un rol posibil a fost descris în proliferarea celulară, întrucât bradikinina activează ADN și crește rata mitozelor în limfocitele timice. La nivelul țesutului nervos, plasmakininele activează receptorii nociceptivi periferici, participând la creșterea sensibilității algogene. Rolul lor de modulatori sinaptici este încă discutabil.

Adrenomedulina (ADM). Este un peptid vasoactiv descoperit inițial în feocromocitomul uman (Kitamura și colab., 1993), similar din punct de vedere structural cu *CGRP (Calcitonin Gene Related-Peptide)*. Ulterior, ADM a fost identificată în numeroase alte țesuturi și organe, stabilindu-i-se structura chimică și proprietățile biologice. S-a precizat, printre altele, că ADM este un polipeptid constituit din 52 de aminoacizi cu expresie genică localizată pe cromozomul 11 la om.

Pe plan funcțional s-a stabilit că ADM posedă acțiuni vasodilatatoare mediate de stimularea sintezei de oxid nitric, inhibarea eliberării de catecolamine, endoteline și aldosteron. Efectele miorelaxante vasculare sunt mai evidente la nivelul vaselor mici decât al celor mari și se produc prin intermediul unui receptor transmembranar specific cuplat cu o proteină G membranară și cu sistemul adenilat ciclază-AMP ciclic.

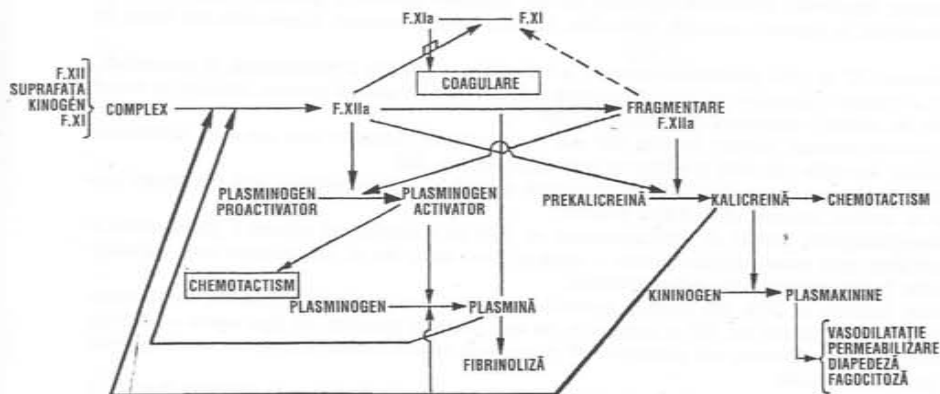


Fig.14.7. Interferențele sistemului kalicreină-plasmakinine cu factorii coagulării și fibrinolizei.

Efecte inhibitorii exercită ADM și asupra sistemului vasoconstrictor renină-angiotensină atât în cazul arterelor de conductanță, cât și al celor de rezistență (Haulică și colab., 2004).

La nivel central, ADM predomină în nucleii supraoptic și paraventricular al hipotalamusului, cu rol inhibitor asupra secreției de ADH și ACTH.

Concentrația plasmatică a ADM apare crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, hipertensiune arterială și insuficiență renală, ca fenomen compensator de contracarare a dereglărilor hemodinamice locale și generale induse de aceste stări patologice.

14.2.3. HORMONII GASTRO-INTESTINALI

În peretele tubului digestiv, începând de la esofag și până la colon, inclusiv în pancreas, au fost identificate până în prezent 35 de peptide cu activitate biologică având rol de hormoni sau candidați de hormoni digestivi, din care amintim: gastrina, colecistokinina, peptidul gastric inhibitor (GIP), enteroglucagonul, insulina, motilinul, neurotensina, polipeptidul pancreatic, secretina, substanța P, peptidul vasoactiv intestinal (VIP).

Cel puțin o parte din aceste peptide au fost găsite, de asemenea, în corpul celular și prelungirile din neuronii unor zone ale sistemului nervos central, fiind, se pare, implicate atât în comportamentul alimentar, cât și în funcționalitatea tractului digestiv.

Peptidele sistemului endocrin difuz pot acționa atât ca mediatori chimici, cât și ca hormoni circulanți.

În continuare este prezentată fiziologia principalilor hormoni gastro-intestinali, cu excepția gastrinei, care a fost deja descrisă la reglarea umorală a secreției gastrice.

Colecistokinin-pancreozimina (CCK-PZ). În 1964, Jarpes, Mutt și Toczko izolează din mucoasa duodeno-jejunală un peptid cu rol bivalent, având acțiune stimulatoare atât asupra motilității biliare, cât și asupra secreției pancreatice. Lanțul structural polipeptidic al CCK-PZ se găsește sub două forme moleculare – una cu 33 de aminoacizi, iar alta cu 39 de aminoacizi. Segmentul terminal al CCK-PZ, și anume carboxil-pentapeptidamid, este identic cu al gastrinei, reflectând probabil o origine ontogenetică comună.

În afară de mucoasa duodeno-jejunală, CCK-PZ se mai găsește în plexurile mienterice Auerbach, submucoasele Meissner și creier (aici, în cantități chiar mai mari decât în intestin).

În ceea ce privește acțiunile sale biologice, CCK-PZ este un puternic stimulator al enzimelor pancreatice (secreție ecbolică) și slab stimulator al secreției pancreatice de apă și bicarbonați (secreție hidrolatică).

Receptorii se găsesc direct pe membrana acinilor pancreatici. Hormonul exercită în același timp efecte trofice asupra pancreasului și de creștere a conținutului acestuia în ADN, ARN și proteine.

CCK-PZ este un puternic stimulator al contracției veziculei biliare și relaxării sfincterului Oddi. Efectul se pare că are loc direct asupra musculaturii, nefiind antagonizat de atropină sau alți blocanți.

Polipeptidul CCK-PZ determină relaxarea sfincterului esofagian inferior și antagonizează *in vitro* acțiunea motorie a gastrinei. El este, de asemenea, un inhibitor al evacuării gastrice, efect ce se obține la doze mai mici decât cele necesare stimulării secreției pancreatice.

Peptidele de tip CCK-PZ determină inhibarea secreției acide gastrice și au fost considerate ca făcând parte din hormonii intestinali de tip „enterogastron".

Un alt efect principal îl constituie stimularea motilității intestinale, cu creșterea frecvenței potențialelor de acțiune în colon și favorizarea tranzitului, efecte nealterate de atropină.

Deoarece CCK-PZ a fost găsită în creier și LCR, iar trecerea hormonului periferic se face greu prin bariera hemato-encefalică, se consideră că acest hormon joacă un rol esențial în reglarea apetitului.

Eliberarea CCK-PZ în sânge în timpul digestiei ar reprezenta, după Gibs (1978), semnalul cel mai important de sațietate.

În același timp, administrarea intracerebro-ventriculară de CCK-PZ inhibă ingestia de alimente, iar la șoarecii obezi s-a constatat un conținut în CCK și în SNC mai mic decât la normali.

S-a constatat, de asemenea, că hormonul stimulează creșterea eliberării de insulină, somatostatin pancreatic, GIP, polipeptid pancreatic și calcitonină.

CCK-PZ este eliberată la nivelul tractului gastro-intestinal prin stimularea mobilizării calciului, urmată de creșterea cAMP celular și activarea secreției de enzime.

Secretina. Este prima substanţă biologic activă identificată ca hormon, Bayliss şi Starling demonstrând încă din 1902 stimularea secreţiei pancreasului exocrin, denervat, la injectarea intraduodenală de HCl. În 1961, Jarpes şi Mutt purifică secretina, iar, în 1966, Bodanski sintetizează pentru prima dată hormonul, produs apoi pe scară industrială de Wünsch, în 1972.

Secretina este un polipeptid bazic, format din 27 de aminoacizi, din care 14 aminoacizi comuni în secvenţă structurală cu ai glucagonului. Hormonul este eliberat în circulaţia generală de către celulele S din mucoasa duodeno-jejunală.

Cel mai puternic factor stimulator al eliberării de secretină îl constituie concentraţia ionilor de H^+, acidifierea intraduodenală determinând creşterea concentraţiei sanguine a secretinei. La un pH superior lui 4,5, secreţia pancreatică de bicarbonaţi încetează în urma suprimării eliberării secretinei.

Secretina stimulează în principal o abundentă secreţie hidrobicarbonată a pancreasului exocrin (secreţia hidrolatică), acţiune mediată de sistemul adenilat ciclază-cAMP, mecanism calciu-independent. În timp ce secretina stimulează secreţia pancreatică de bicarbonat, acesta, la rândul lui, inhibă eliberarea secretinei prin neutralizarea hidrogen-ionilor sosiţi în duoden şi jejun din stomac, realizându-se în felul acesta o reglare de tip *feed-back* negativ.

Cantitatea de suc pancreatic şi conţinutul în enzime creşte dacă la secretină se asociază CCK sau VIP.

Administrarea cronică de secretină determină o uşoară creştere în greutate a pancreasului, asociată cu scăderea sensibilităţii la secretină, fără ca răspunsul maxim în bicarbonat să fie diminuat.

Secretina are efecte şi asupra altor teritorii digestive. Astfel, ea inhibă atât secreţia acidă stimulată de gastrină, cât şi eliberarea acesteia indusă de ingestia de alimente, crescând în schimb secreţia de pepsină.

Secretina stimulează eliberarea de insulină glucozo-dependentă. Are acţiune şi asupra funcţiei biliare, stimulând absorbţia apei din sucul biliar la nivelul ductelor intrahepatice, la care se asociază creşterea concentraţiei în clor şi descreşterea concentraţiei în săruri biliare. Secretina potenţează efectele contractile ale CCK-PZ asupra veziculei biliare şi, la rândul ei, prezenţa bilei în duoden stimulează eliberarea secretinei.

Inhibă motilitatea intestinului şi antagonizează stimularea produsă de CCK-PZ.

Alte efecte semnalate au fost scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior şi acţiunea diuretică.

Polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP). În 1970, Said şi Mutt izolează din mucoasa intestinului subţire un peptid format din 28 de aminoacizi, răspândit în întreg tubul digestiv, de la esofag la colon, ce s-a dovedit a fi un puternic agent vasodilatator şi hipotensiv.

Secvenţa aminoacizilor din structura VIP a fost determinată de aceiaşi autori în 1974, an în care este realizată şi sinteza de către Bodanski.

Acţiunile vasodilatatoare ale VIP sunt predominante pe teritoriile mezenteric şi pulmonar.

Prezintă o acţiune inotrop pozitivă pe muşchiul cardiac, creşte debitul cardiac, relaxează muşchiul traheal şi pe cel bronşic şi creşte minut-volumul respirator.

VIP prezintă acţiuni metabolice manifestate prin lipoliză şi glicogenoliză, asociate cu stimularea cAMP, eliberarea de insulină şi glucagon.

Administrat la om, scade absorbţia de apă, sodiu şi clor din jejun şi creşte secreţia pancreatică bicarbonată. Are capacitatea de a stimula adenilat ciclaza şi acumularea de cAMP în celulele intestinale epiteliale, efect inhibat de somatostatin şi atropină.

Totodată, asemănător secretinei, VIP inhibă secreţia gastrică stimulată de gastrină sau alimente, dar creşte în schimb secreţia bazală de pepsină. În general răspunsul maxim inhibitor la VIP reprezintă numai 15–20% din răspunsul maximal al secretinei. Aceasta s-ar explica prin afinitatea mai mică a VIP pe receptorii acinari pancreatici, reflectată în gradul mai mic de stimulare a cAMP celular.

Efectul obişnuit al VIP pe musculatura gastro-intestinală este relaxarea. Diminuează forţa de contracţie a muşchiului neted antral, a sfincterului inferior esofagian şi relaxează partea superioară a stomacului.

La nivelul intestinului, VIP stimulează contracţia fibrelor longitudinale şi inhibă contracţia fibrelor circulare. În producerea efectelor pe tractul digestiv, un rol important se pare că îl joacă neuronii şi fibrele VIPergice.

Alte efecte ale VIP constau în: controlul fluxului sanguin cerebral, reglarea funcţiilor hipotalamo-hipofizare şi eliberarea hormonilor hipofizari (prolactină, somatotrop, LH).

Cantităţi importante de VIP au fost găsite în celulele endocrine intestinale, creier şi terminaţiile periferice nervoase.

În peretele intestinal, VIP este prezent îndeosebi în fibrele nervoase şi neuronii din plexurile intrinseci ale stratului muscular, în concentraţii mai înalte decât cele din mucoasă şi submucoasă.

Simpatectomia şi vagotomia nu afectează conţinutul intestinal în VIP.

În sistemul nervos central, concentraţii crescute de VIP se găsesc în neocortex, nucleii limbici subcorticali, nucleii hipotalamici şi neurohipofiză.

Stimularea nervului vag favorizează eliberarea de VIP de origine intestinală în sângele portal şi circulaţia limfatică, eliberare care nu este inhibată de atropină sau de agenţi beta-blocanţi, ci numai de hexametoniu.

De asemenea, instilările duodenale de HCl, grăsimi şi alcool provoacă creşteri ale polipeptidului în serul sanguin. Localizarea VIP în fibrele nervoase centrale şi periferice, ca şi prezenţa adenilat ciclazei în sinaptozomii acestora pledează pentru calitatea de neurotransmiţător a acestuia.

Funcţia mediatoare a VIP din anumite terminaţii nervoase ar aparţine unei categorii de fibre diferite de cele colinergice şi adrenergice, şi anume inervaţiei vegetative purinergice (Burnstock, 1972) sau peptidergice (Bishop, 1977).

Peptidul gastric inhibitor (GIP). Aparţine polipeptidelor glucagonice şi a fost izolat şi purificat de către Brown şi Dryburgh în 1971. GIP este format din 43 de aminoacizi, iar, din aceştia, 15 din primii 26 de aminoacizi au poziţii identice cu cei din structura glucagonului, iar 9 sunt comuni lanţului polipeptidic al secretinei.

Eliberarea GIP are loc în celulele secretoare de tip K, predominant din mucoasa duodenală şi mai puţin în cea jejunală. Procesul de eliberare are loc în două faze, în funcţie de acţiunea decalată în timp a glucozei şi grăsimilor, care constituie cei mai puternici factori stimulatori.

Acţiunile biologice principale ale hormonului GIP sunt reprezentate de inhibarea secreţiei şi motilităţii gastrice, stimularea secreţiei intestinale şi stimularea secreţiei de insulină şi glucagon.

Acţiunea glucagonotropă a GIP este antagonizată de nivelul crescut al glicemiei. Efectele insulinotrope ale GIP, considerate drept cele mai importante la om, îi conferă acestui hormon şi denumirea de polipeptid insulinotrop glucozo-dependent. Această acţiune depinde de concentraţia glucozei în sânge. Astfel, când glicemia este sub 1 g/l, GIP nu stimulează eliberarea insulinei. Se apreciază în prezent că secvenţa amino-terminală este necesară pentru acţiunea insulinotropă, în timp ce secvenţa carbonului terminal este necesară pentru acţiunea de inhibare a secreţiei gastrice acide.

Ingerarea alimentelor stimulează eliberarea de GIP, îndeosebi glucoza şi grăsimile emulsionate, dar şi unii aminoacizi, ca arginina, histidina, izoleucina, leucina, lizina şi treonina, administraţi sub formă de mixtură.

Eliberarea GIP de către glucoză este crescută la indivizii cu vagotomie şi piloroplastie, în antecedente, asociată cu o creştere a glicemiei, ce poate fi explicată prin stimularea evacuării gastrice, indicând că nervul vag nu este un mediator important al secreţiei de GIP.

Diminuarea secreţiei gastrice de către GIP este exercitată prin eliberarea unei substanţe inhibitoare, somatostatinul. Secreţiile exocrine şi biliare nu sunt influenţate de GIP.

Datorită acţiunilor fiziologice foarte asemănătoare cu cele ale enterogastronei, unii cercetători l-au identificat cu aceasta, aspectul nefiind încă elucidat.

Enteroglucagonul. Faptul că pancreatectomia nu duce la dispariţia din plasmă a glucagonului a sugerat existenţa unei surse extrapancreatice a acestuia, ceea ce a dus la identificarea unei substanţe *glucagon-like* în mucoasa tractului gastro-duodenal.

Sundby izolează în 1976, din extracte jejuno-ileale de porc, un peptid înalt purificat, cu activitate glucagonică puternică, format din 100 de aminoacizi, pe care l-a numit glicentin. De fapt, acesta s-a dovedit a fi un precursor al glucagonului, atât pancreatic, cât şi intestinal, ce mai conţine în structura sa şi fragmente ale altor peptide intestinale.

Enteroglucagonul este răspândit la nivelul duodenului, jejuno-ileonului şi în regiunea fundică a stomacului.

Acţiunile sale fiziologice sunt reprezentate de stimularea glicogenolizei, gluconeogenezei şi cetogenezei.

Efectele enteroglucagonului sunt dominate, ca şi în cazul glucagonului de origine pancreatică, de acţiunea sa glicogenolitică, în principal prin mobilizarea hidrocarbonatelor din depozite. Celelalte acţiuni sunt mai slabe decât ale hormonului pancreatic.

Alte acţiuni care au fost puse în evidenţă la nivelul tractului gastro-intestinal sunt inhibarea motilităţii intestinale şi absorbţiei intestinale a apei şi electroliţilor, a secreţiei enzimatice pancreatice şi de bicarbonat, a secreţiei gastrice acide şi stimularea fluxului biliar.

Glucoza şi trigliceridele stimulează sinteza lui la nivelul primei porţiuni a intestinului subţire şi în stomac, spre deosebire de secretină, care o inhibă. Astfel, cu toate că glucoza inhibă eliberarea glucagonului pancreatic, administrarea orală sau intestinală de glucoză duce la creşterea în totalitate a peptidelor *glucagon-like* din plasmă şi există dovezi că acest răspuns se datorează în mare măsură enteroglucagonului.

Experimente pe câine au arătat, de asemenea, că administrarea intraduodenală a grăsimilor duce atât la eliberarea glucagonului de tip pancreatic, cât şi a enteroglucagonului, în timp ce introducerea de grăsimi în ileon determină eliberarea numai a enteroglucagonului. Ingestia unei alimentaţii mixte la indivizii normali duce la o creştere mică a enteroglucagonului plasmatic, dar la pacienţii cu alterarea absorbţiei în segmentul superior al intestinului subţire se constată un răspuns exagerat.

Funcţiile enteroglucagonului nu sunt, încă, complet descifrate; totuşi, localizarea celulelor L producătoare de acest hormon în ileonul distal şi creşterea glucagonului intestinal în cazul prezenţei unei cantităţi crescute de alimente nedigerate în contact cu aceste celule sugerează aprecierea că enteroglucagonul este unul din factorii de *feed-back* ce controlează funcţia segmentelor digestive superioare.

Somatostatinul. Extras la început din hipotalamusul de oaie şi de porc, a fost izolat în 1976 de către Schally şi pus apoi în evidenţă şi la nivelul regiunii fundice şi al celei antrale a stomacului, în duoden, în glandele salivare şi pancreas, în tiroidă etc.

Polipeptidului i s-au descris două fracţii, una formată din 28 de aminoacizi (SS_{28}), numit şi somatostatin intestinal, şi alta de 14 aminoacizi, denumit somatostatin hipotalamic.

Principiul activ are secvenţa de aminoacizi 10–13 comună cu secretina şi glucagonul şi era cunoscut mai demult ca factor de inhibare a hormonului de creştere adenohipofizar.

Celula de origine gastro-intestinală a somatostatinului ar fi celula D, răspândită practic la nivelul întregii mucoase, începând cu regiunea fundică a stomacului şi terminând cu colonul, dar aglomerări importante există la nivelul stomacului şi duodenului.

Celula D reprezintă unul din cele 4 tipuri de celule ale insulelor Langerhans pancreatice, celelalte fiind celulele: alfa, beta şi PP. Fiecare din cantităţile de somatostatin găsite la nivelul stomacului şi pancreasului depăşeşte pe cele din hipotalamus.

Deprimând nivelul plasmatic al aproape tuturor hormonilor digestivi (gastrina, secretina, CCK-PZ, VIP, GIP, motilinul), ca şi a neurotransmiterii adrenergice şi colinergice la musculatura netedă, efectele somatostatinului apar justificate de acest mod de acţiune.

Fibre nervoase conţinătoare de somatostatin se găsesc în plexul mienteric Auerbach, în plexul submucos şi la baza criptelor Lieberkühn.

Formarea polipeptidului la nivel gastric este dependentă de HCl printr-un mecanism de *feed-back*. Astfel, eliberarea de somatostatin din regiunea fundică a stomacului este favorizată de acidifierea bulbului duodenal şi de stimularea secreţiei gastrice. La rândul lui, somatostatinul are un rol inhibitor asupra eliberării de gastrină în circulaţie şi HCl în sucul gastric.

Hormonul poate acţiona şi direct asupra mucoasei gastrice, inhibând secreţia clorhidropeptică. Infuzia intravenoasă de somatostatin descreşte, de asemenea, rata diviziunii celulare a mucoasei gastrice şi sinteza de ADN, iar efectele trofice ale gastrinei sunt blocate.

Administrarea intragastrică de glucoză, proteine şi lipide determină creşterea eliberării de somatostatin.

O altă acţiune asupra stomacului este aceea de inhibare a evacuării gastrice prin suprimarea eliberării de motilin.

Cantităţi importante de somatostatin sunt secretate de pancreas ca reacţie de răspuns la acţiunea substanţelor ce stimulează eliberarea de insulină, de tipul glucozei, glucagonului, aminoacizilor, colecistokininei. Somatostatinul eliberat are, la rândul lui, acţiune inhibitoare asupra secreţiei de insulină şi glucagon şi, de asemenea, asupra pancreasului exocrin, diminuând fracţia de apă şi enzime a sucului pancreatic, dar nu şi pe cea de bicarbonat.

Mecanismul acţiunii asupra celulelor exocrine pancreatice are loc prin blocarea fixării calciului.

Asupra tractului gastro-intestinal somatostatinul mai prezintă în plus următoarele efecte: inhibă contracţia veziculei biliare şi relaxează joncţiunea coledoco-duodenală; deprimă tonusul sfincterului esofagian inferior prin suprimarea verigii umorale mediatoare şi inhibă absorbţia aminoacizilor.

În general, efectele inhibitoare extrahipofizare par a fi produse ca urmare a blocării receptorilor beta-adrenergici cu deprimarea cAMP şi a fixării calciului.

Somatostatinul are şi efecte nedigestive, prin inhibarea descărcării de hormoni adenohipofizari (STH, FSH, TSH).

Modificări ale poziţiei primilor doi aminoacizi din conformaţia sa moleculară (Ala-Gly) determină scăderea acţiunilor fiziologice ale somatostatinului cu 45%, în timp ce mutaţii ale unui singur aminoacid din următorii 12 membri ai lanţului duc la pierderea a 95% din activitatea polipeptidului.

Somatostatinul este mult folosit în tratamentul diabetului zaharat, al acromegaliei, în pancreatita cronică şi ulcerul gastro-duodenal.

Motilinul. A fost izolat de Brown (1971) dintr-un extras de mucoasă duodenală, obţinut în timpul purificării secretinei, şi a fost caracterizat prin capacitatea de a stimula activitatea motorie gastrică şi secreţia de pepsină, dar nu şi secreţia acidă. Secvenţa completă a aminoacizilor din polipeptid a fost stabilită de acelaşi autor un an mai târziu.

Este un peptid liniar, ce conţine 22 de aminoacizi. Alcalinizarea regiunii duodeno-jejunale determină o creştere a concentraţiei motilinului plasmatic ce coincide cu amplificarea activităţii motorii a stomacului.

Motilinul produce, de asemenea, contracţii puternice ale sfincterului esofagian inferior şi ale stomacului la animalul flămând. Stimularea musculaturii netede gastro-intestinale a fost inhibată parţial de atropină şi total de asocierea acesteia cu hexametoniu sau tetradotoxină, sugerând că motilinul acţionează prin stimularea neuronilor colinergici preganglionari. VIP inhibă efectul contractil al motilinului, indicând posibilitatea unui control umoral local asupra acestuia.

In vitro, răspunsul contracţii al duodenului la motilin este suprimat de atropină, ouabaină (blocant al pompei Na^+–K^+) şi verapamil (blocant al canalelor de Ca^{2+}).

La om, motilinul creşte rata evacuării de alimente solide şi o încetineşte pe cea a alimentelor lichide asociat cu creşterea eliberării de pepsină. Asupra secreţiei pancreatice şi salivare datele din literatura sunt, încă, contradictorii.

În privinţa capacităţii de stimulare a motilităţii gastrice, motilinul natural este de 50 de ori mai puternic decât acetilcolina.

Intestinul gros prezintă o sensibilitate mai scăzută la acţiunea hormonului, efectele fiind semnificative numai la doze farmacologice.

În ceea ce priveşte distribuţia, celulele cu motilin (de tip enterocromafin) sunt aglomerate la nivelul mucoasei duodenului şi segmentelor superioare ale jejunului, ale mucoasei gastrice, în submucoasa şi stratul muscular al esofagului, stomacului şi jejuno-ileonului, colonului şi veziculei biliare.

Neuronii cu motilin au fost descoperiţi şi în sistemul nervos central la nivelul hipofizei, hipotalamusului, cerebelului, cortexului şi epifizei.

Pe baza studierii variaţiilor ciclice ale motilinului plasmatic şi ale corespondenţei cu activitatea contractilă gastro-intestinală, s-a apreciat că acest hormon reglează activitatea motorie intestinală şi gastrică în faza interdigestivă.

Bombezina. Face parte dintr-un complex de peptide similare ca structură şi acţiuni, extrase din pielea diferitelor specii de amfibiene (alitensina, ranatensina, litorina), având ca acţiune principală stimularea gastrinei cu răspuns hipersecretor acid secundar (Erspamer, 1980).

Recent, în mucoasa gastrică şi intestinală a mamiferelor a fost izolat un peptid gastrineliberator, ce conţine 27 de aminoacizi, dintre care primii 9 sunt identici cu ai bombezinei (McDonald, 1979).

Bombezina are la om o puternică acţiune stimulatoare asupra secreţiei gastrice şi secreţiei de enzime pancreatice; de asemenea, contractă vezicula biliară şi diminuează motilitatea gastrică şi duodeno-jejunală; determină antidiureză şi hipertensiune arterială sistemică prin stimularea sistemului renină-angiotensină; activează eliberarea de insulină, peptid pancreatic şi glucagon; este factor de creştere specific pentru neoplasmul bronho-pulmonar.

Acţiunea de stimulare a eliberării de gastrină nu este afectată de atropină, în schimb antrectomia sau acidifierea regiunii antrale inhibă parţial acest efect.

La administrarea dozelor mici de bombezină se observă o creştere proporţională a secreţiei gastrice acide, dozele mari reduc însă aciditatea gastrică.

Administrarea intravenoasă la om a bombezinei determină scăderea eliberării de hormoni anterohipofizari.

Pe cale intracisternală la şobolan are acţiune hipotermică (de 10 000 de ori mai puternică decât alte peptide de tip *bombezin-like*), stimulează eliberarea de prolactină, produce hiperglicemie asociată cu creşterea glucagonului şi descreşterea insulinei plasmatice.

Deşi la unele specii de animale bombezina produce hipertensiune arterială, la om efectele asupra presiunii arteriale sunt minime.

Omul prezintă o sensibilitate deosebită la bombezină în ceea ce priveşte efectul de stimulare a eliberării de gastrină şi creştere a secreţiei gastrice. Cu toate că la individul uman a fost depistată activitate imunoreactivă *bombezin-like* în tractul gastro-intestinal, sunt necesare încă dovezi privind corelaţia dintre bombezină şi gastrină.

Urogastrona. Este un polipeptid format din 53 de aminoacizi şi a fost izolat din urina umană. Structura sa este asemănătoare cu factorul de creştere epidermic (EGF) izolat din glandele submaxilare ale şoarecelui mascul. Şi la om a fost identificat un astfel de factor de creştere epidermic şi care este parţial similar urogastronei, dar fără a fi identic.

Molecule mari de substanţe *urogastron-like* au fost găsite în plasma umană, salivă, suc gastric şi lapte, care pot trece în urogastrona cu activitate biologică crescută în prezenţa acţiunii hidrolitice a tripsinei sau arginin esterazei.

Acţiunea biologică a urogastronei constă în inhibarea secreţiei gastrice acide. Această funcţie a fost găsită la unele mamifere în timpul stimulării cu histamină, pentagastrină sau insulină şi la subiecţii umani cu gastrinoame.

Celulele eliberatoare de urogastronă au fost identificate şi la om în glandele Brünner duodenale şi în glandele submaxilare. Ingestia de alimente nu modifică rata eliberării de urogastronă, de asemenea hormonul nu pare a avea efecte asupra secreţiilor pancreatice, biliare şi salivare.

Urogastrona umană prezintă unele acţiuni similare cu cele ale EGF; astfel, polipeptidul previne apariţia ulcerului duodenal sau îi scurtează durata de vindecare la şobolan şi cobai (Gregory, 1978). Aceste efecte nu par a fi date numai de simpla reducere a activităţii secretorii gastrice sub acţiunea urogastronei, ci şi de creşterea activităţii ornitin decarboxilazei, enzimă importantă în biosinteza poliaminelor participante la creşterea tisulară.

Aceste efecte sugerează că urogastrona poate contribui la reglarea endogenă a creşterii celulelor epiteliale.

Polipeptidul pancreatic. Polipeptidul pancreatic (PP) a fost izolat iniţial din pancreasul de păsări în cursul cercetărilor asupra insulinei aviare (Kimmel, 1975) şi apoi din extractele pancreatice ale unor mamifere (Chance şi Floyd, 1977).

Structura chimică a peptidului este formată din 36 de aminoacizi cu secvenţe parţial diferite în funcţie de specie. Segmenul activ este reprezentat de prezenţa grupării carboxilice a tirozinamidei în lanţul terminal, care este răspunzătoare de proprietăţile biologice.

În ceea ce priveşte răspândirea, pancreasul pare a fi locul major de producere şi depozitare, dovadă că după pancreatectomie nivelul plasmatic al hormonului devine nedozabil.

Nivelul bazal al polipeptidului depinde liniar de vârstă, crescând cu fiecare decadă, datorită hiperplaziei celulelor producătoare.

Eliberarea este rapidă şi puternică după ingestia de proteine şi persistă aproximativ 8 ore. Ingestia de glucide şi grăsimi are un efect mai slab. Se pare că tractul digestiv are un rol important asupra ratei de eliberare, întrucât perfuziile de aminoacizi, glucoză sau lipide nu determină decât creşteri minime ale hormonului.

O serie de hormoni gastro-intestinali stimulează eliberarea PP, de exemplu: VIP, GIP, secretina şi bombezina.

Descărcarea iniţială de PP la ingestia de alimente este mediată vagal, în timp ce hormonii gastro-intestinali sus-menţionaţi prelungesc în timp eliberarea acestuia.

Stimularea beta-receptorilor adrenergici activează descărcările de PP, în timp ce alfa-receptorii adrenergici au efecte inhibitoare.

Referitor la acţiunile biologice, cercetările au demonstrat că PP produce scăderea secreţiei bazale şi stimularea de suc pancreatic şi a ratei de enzime şi bicarbonat, precum şi reducerea conţinutului în bilirubină al sucului duodenal şi creşterea motilităţii intestinale.

În acest mod, PP intervine ca un factor modulator în autoreglarea secreţiei pancreatico-biliare în condiţiile ingestiei de alimente, moderând debitul şi cantitatea de suc pancreatic şi bilă ajunsă în intestin.

Alte substanţe biologic active prezente în tractul gastro-intestinal. La nivelul tubului digestiv au mai fost găsite şi alte substanţe biologic active (peptide) ce intervin în reglarea activităţii de nutriţie a organismului, dar a căror structură sau rol nu sunt încă suficient de bine precizate.

Astfel, *ACTH* se găseşte prezent, în afară de ariile cunoscute (adenohipofiză, hipotalamus, sistem limbic, trunchi cerebral şi bulb), şi în celulele endocrine din pancreas, stomac şi duoden. La nivelul intestinului, el are efecte *opioid-like* antagonizate de naloxon.

Enkefalinele au fost identificate şi ele în stomac şi duoden, în celulele endocrine şi neuronii din peretele intestinal, unde acţionează ca inhibitori ai motilităţii şi secreţiei intestinale şi ai secreţiei pancreatice.

La nivelul tractului digestiv, *substanţa P* este implicată în reglarea locală a funcţiei acestuia. Ea stimulează fluxul salivar şi exercită efecte contracturante directe la nivelul musculaturii netede intestinale.

Neurotensina, localizată în celulele de tip N din mucoasa celulelor ileale (85% din totalul neurotensinei în organism), inhibă secreţia acidă stimulată de pentagastrină, precum şi activitatea motorie gastro-intestinală.

Alte substanţe biologic active implicate mai sunt: *chimodeninul*, izolat din mucoasa duodenală, cu rol stimulator asupra secreţiei de chimotripsinogen pancreatic, *enterooxintinul*, eliberat de mucoasa jejunală, cu acţiune stimulatoare asupra celulelor oxintice gastrice, şi *bulbogastrona*, pusă în evidenţă în mucoasa primei porţiuni a duodenului, cu rol în inhibarea secreţiei gastrice.

Recent grelina sintetizată de mucoasa gastrică stimulează apetitul prin mecanism hipotalamic.

14.2.4. OPIOIDELE ENDOGENE

Termenul de opiat desemnează substanţe derivate din opium, un produs natural complex care conţine 20 de alcaloizi distincţi, iar cel de narcotic, utilizat în sens tradiţional, se referă la analgezice cu proprietăţi *morfin-like* şi care produc dependenţă fizică. Apariţia drogurilor de sinteză şi semisinteză cu caracteristici *morfin-like* a condus la apariţia termenului de OPIOID, care se referă la toate substanţele exogene naturale sau sintetice ce leagă specific mai multe populaţii de receptori opioizi, producând efecte agoniste.

Existenţa de receptori farmacologici care să recunoască drogurile morfinice a fost bănuită din 1970, iar identificarea lor s-a realizat în 1973, independent, de către grupurile Snyder-Simon şi Terenius. Prezenţa acestor receptori în creier şi alte ţesuturi, capabili de a lega specific liganzi exogeni din grupul morfinelor, a dus la ipoteza existenţei de substanţe endogene care să fie recunoscute specific de receptorii menţionaţi mai sus. Mai multe laboratoare au intrat imediat în competiţie, finalizată cu identificarea în creierul mamiferelor a două peptide morfinomimetice, Leu-enkefalina şi Met-enkefalina, de către Hughes şi Kosterlitz (1975) şi, ulterior, a unui alt grup de peptide, de asemenea morfinomimetice, dar cu lanţ aminoacidic mai lung, numite endorfine de către Guillemin (1976).

Biosinteza opioidelor endogene are loc pornind de la trei precursori polipeptidici identificaţi după studii realizate pe ADN recombinant şi ARN mesager corespunzător ajuns la nivel ribozomal (Nakanishi, 1979), şi anume (vezi fig. 13.7 de la Hormoni adenohipofizari):

a) proenkefalina (în medulosuprarenală);

b) proopiomelanocortin (POMC) (în hipofiză);

c) prodinorfina (în hipotalamus şi hipofiză).

Filiaţia peptidelor opioide parcurge mai multe etape. Astfel, cel mai cunoscut precursor, POMC (239 de aminoacizi), poate fi scindat enzimatic atât la capătul carboxil terminal, cât şi la cel NH_2-terminal, rezultând două fragmente. Primul fragment apare în urma acţiunii unei enzime *tripsin-like* şi este reprezentat

de un lanţ polipeptidic carboxil terminal cu 91 de aminoacizi şi greutate moleculară de 10 000 de daltoni, cunoscut sub numele de beta-lipotropină (beta-LPH).

Cel de al doilea fragment (NH_2-terminal), cu greutate moleculară de 30 000 de daltoni, reprezintă ACTH, care, la rândul lui, conţine secvenţe ale hormonului alfa-melanocitostimulator (alfa-MSH).

Cele două fragmente sunt unite printr-o pereche de acizi aminaţi bazici (Lys-Arg), loc care corespunde şi punctului de clivare a moleculei-mamă. S-au pus în evidenţă şi alte puncte de rupere (Lys-Arg, Lys-Lys, Arg-Arg), repartizate pe toată lungimea lanţului polipeptidic, putând duce la apariţia mai multor neurohormoni.

Astfel, din beta-LPH prin clivare rezultă patru endorfine diferite şi Met-enkefalina:

- alfa-endorfina – 16 aminoacizi (LPH^{61-76})
- beta-endorfina – 31 aminoacizi (LPH^{61-91})
- delta-endorfina – 17 aminoacizi (LPH^{61-87})
- gamma-endorfina – 27 aminoacizi (LPH^{61-77})
- Met-enkefalina – 5 aminoacizi (LPH^{61-65}).

Cele trei sisteme opioide: enkefalinic, endorfinic şi dinorfinic nu sunt complet separate. Toţi precursorii pot genera, aşa după cum se observă, peptide diferite, dar şi identice, cu lungimi modificate ale lanţului polipeptidic în funcţie de locul de scindare, iar aceasta depinde, la rândul ei, de structura nervoasă în care se produc opioide, de prezenţa anumitor enzime specifice şi de procesul funcţional în care sunt implicate.

În organism pot fi prezenţi, în afară de opioidele endogene, şi opioide de origine exogenă; astfel, pe lângă binecunoscuta morfină, pot ajunge derivaţi peptidici de digestie ai glutenului şi hidroxilatului de cazeină, frecvent întâlniţi în alimentaţie. Cazeina, sub acţiunea unor enzime proteolitice digestive, poate elibera doi derivaţi cazeo-morfinici cu activitate opiată redusă (beta-cazomorfinele 5 şi 7).

Distribuţia peptidelor opioide endogene şi a precursorilor lor în sistemul nervos, efectuată prin studii imunohistochimice, a arătat că neuronii enkefalinergici sunt răspândiţi pe teritorii mai întinse decât cei endorfinergici.

Neuronii enkefalinergici sunt frecvent interneuroni prezenţi în densitate mare la nivelul nucleilor striaţi, diencefalului, trunchiului cerebral şi măduvei. Au fost puse în evidenţă două căi enkefalinergice lungi, una strio-palidală, iar alta ce face legătura între nucleul central al amigdalei şi stria terminală.

Completări privind distribuţia sistemului enkefalinic au fost aduse de identificarea Met- şi Leu-enkefalinei în LCR, substanţa gri pericisternală, nucleii: accumbens, caudat, putamen, amigdalian, paraventricular, supraoptic, în regiunea perifornicală, hipotalamusul lateral, formaţiunea reticulată, nucleii cohleari şi vestibulari, straturile 1–2 din substanţa gelatinoasă medulară, medulosuprarenală. Având în vedere această răspândire largă, sistemul enkefalinergic a fost apreciat ca făcând parte din sistemul neuro-endocrin difuz (SNED, APUD).

Sistemul endorfinergic este distribuit pe teritorii mai restrânse, fiind limitat la un grup de neuroni endorfinergici hipotalamici din zona tuberală cu proiecţii ascendente în septumul ventral, nucleii accumbens şi paraventricular, cu proiecţii descendente în trunchiul cerebral, substanţa gri periapeductală, locus coeruleus şi formaţiunea reticulată. Un alt *pool* de celule endorfinergice se află în lobii anterior şi intermediar ai hipofizei.

Determinările biochimice au relevat prezenţa endorfinelor şi în substanţa gri periapeductală, talamus, nucleul caudat, măduva spinării, amigdală, sistemul limbic, nucleii trunchiului cerebral.

Fixarea opioidelor pe membranele sinaptice a permis caracterizarea tipurilor de receptori opioizi specifici. Localizarea acestora s-a realizat prin tehnici de autoradiografie cu liganzi marcaţi, punându-se astfel în evidenţă cinci categorii de receptori opioizi, şi anume: Miu, Kappa, Delta, Sigma şi Epsilon.

1. *Receptorii Miu* (cu subtipurile Miu-1 şi Miu-2) prezintă afinitate pentru compuşi morfinici clasici (morfină, codeină etc), beta-endorfină şi enkefaline. Activarea receptorilor Miu-1 este principala responsabilă de analgezia cu origine supraspinală, în timp ce stimularea receptorilor Miu-2 are ca efect deprimarea ventilaţiei, bradicardie şi euforie. Antagoniştii Miu sunt naloxonul, pentozocina şi nalbufina, primul prezentând cea mai înaltă selectivitate.

Receptorii Miu sunt prezenţi atât la nivelul sistemului nervos central (trunchiul cerebral), cât şi în ţesuturi periferice.

2. *Receptorii Kappa* (ketazolinici) au afinitate în special de natură farmacologică pentru agoniştii de tip benzomorfinic (substanţe de sinteză narcotic-analgezice şi nepeptidice, cum sunt ketazocina, bremazocina, nalorfina), dar şi pentru derivaţi de prodinorfină (Leu-enkefalina, dinorfina). Efectele date de activarea acestor receptori sunt: analgezia, sedarea, somnul, catalepsia, ataxia, depresarea ventilaţiei, mioza şi defecaţia.

La rândul lor, receptorii Kappa sunt sensibili la naloxon, ce se comportă ca antagonist. Distribuţia acestor receptori are localizare primară în cortexul cerebral.

3. *Receptorii Delta* interacţionează preferenţial cu enkefalinele, în special cu Leu-enkefalina, mai puţin cu Met-enkefalina. Rolul lor principal este de modulare a receptorilor Miu, dar s-a descris o afinitate şi pentru beta-endorfină, egală cu cea manifestată de receptorii Miu.

4. *Receptorii Sigma* au afinitate enkefalin-specifică şi mai redusă pentru alcaloizi morfinici şi endorfine. Activaţi, sunt responsabili de următoarele efecte: disforie, hipertonie, tahicardie, tahipnee şi convulsii epileptice. Naloxonul este citat ca antagonist.

5. *Receptorii Epsilon* sunt înalt specifici pentru legarea beta-endorfinei.

Atât substanţele opioide exogene (naturale sau sintetice), cât şi cele endogene (endorfinele) se cuplează stereospecific cu receptorii opioizi în sistemul nervos central şi alte ţesuturi, numai forma levogiră a acestor substanţe demonstrând activitate agonistă.

Afinitatea celor mai mulţi agonişti pentru receptori este corelată cu puterea lor analgezică, care de altfel creşte odată cu rata ocupării situsurilor receptoare. Starea ionizată a opioidelor apare ca necesară pentru realizarea unei legături puternice pe situsul anionic opioid receptor.

Acţiuni: opioidele pot prezenta atât acţiuni inhibitoare (predominant), cât şi acţiuni stimulatoare, în funcţie de teritoriul unde acţionează şi de participarea cAMP sau a unor fosfolipide membranare.

Acţiunile inhibitoare (mai ales cele analgezice), apărute ca urmare a legării unui agonist opioid exogen sau endogen, sunt explicate prin stimularea unităţii de reglare a receptorului [proteina G – subunitatea inhibitoare (Gi)] care scindează GTP în GDP, inactivând unitatea catalitică a receptorului, respectiv adenilat ciclaza (Simon şi Hiller, 1978). Urmează scăderea formării de cAMP, însoţită de modularea concentraţiei calciului citosolic şi scăderea activităţii protein kinazelor cAMP-dependente, dublată de reducerea doz-dependentă a fosforilării proteinelor celulare.

Acţionând la nivel presinaptic, peptidele opioide modifică eliberarea altor neurotransmiţători, ca, de exemplu, acetilcolina, dopamina, noradrenalina, substanţa P, prostaglandinele. Reducând transmisia colinergică în sistemul nervos central prin reducerea eliberării de acetilcolină la nivelul terminaţiilor nervoase, opioidele au un rol important în analgezie şi în alte efecte opioid-dependente.

Toate aceste efecte sunt suprimate de naloxon, ceea ce dovedeşte mediaţia lor prin receptori opioizi. Acelaşi efect de suprimare, dar însoţit de stare de agitaţie marcată (*„wet-dog shake"*), se obţine prin administrare de naloxon la animale care au primit cronic intracerebro-ventricular enkefalină sau endorfine (sindrom de abstinenţă).

Având în vedere implicarea opioidelor endogene în comportamentul motor, psiho-afectiv şi psiho-senzorial, s-au obţinut dovezi privind participarea lor în mecanismul psihozelor endogene (schizofrenie şi psihoze afective).

Un rol important îl au, de asemenea, în comportamentul alimentar, prin activarea receptorilor diazepinici care, la rândul lor, ar stimula ingestia de hrană cu apariţia obezităţii.

Alte acţiuni sunt realizate la nivelul aparatului respirator (tuse, vomă, bradipnee), cardio-vascular (hipotensiune, bradicardie), digestiv (miorelaxant, antisecretor, spastic duodenal, constipaţie prin efect contracturant), în funcţie de doză.

Degradarea (inactivarea) opioidelor endogene se realizează asemănător acetilcolinei, mai curând enzimatic decât prin recaptare. După eliberare, enkefalinele sunt rapid degradate (40–60 s) şi efectiv inactivate cel puţin de două endopeptidaze. Una din acestea este o aminopeptidază nespecifică, denumită enkefalinază, larg răspândită în ţesutul nervos, care hidrolizează extremitatea N-terminală a enkefalinelor.

Inactivarea endorfinelor se face mult mai lent, după câteva ore de la eliberare, configuraţia lor spaţială nepermiţând atacarea cu uşurinţă a extremităţii N-terminale; cu cât lanţul lor este mai scurt (endorfinele alfa şi gamma), cu atât sunt mai uşor clivate.

4.2.5. SUBSTANȚA P

Substanța P (SP), descoperită de von Euler și Gaddum (1931), este un polipeptid format din 11 aminoacizi, prezent în sistemul nervos central și cel periferic, celulelele enterocromafine ale tubului digestiv, terminațiile dendritice din piele, tractul genito-urinar, având funcții de hormon local și neuromediator.

Cele mai dense concentrații de SP există în terminațiile nervoase din straturile 1–3 ale cornului medular dorsal, nucleul senzitiv trigeminal și al tractusului solitar, substanța neagră din trunchiul cerebral și ceva mai reduse în ganglionii bazali, amigdală, habenulă, hipotalamus, talamus. Unele din aceste structuri sunt și locuri de plecare ale unor căi SPergice: conexiuni cortico- și reticulo-spinale ce sfârșesc în cornul ventral, fibre de legătură între habenulă și neuronii dopaminergici din nucleul interpeduncular și fibre striato-nigrice.

SP este sintetizată la nivelul aparatului ribozomal neuronal și transportată axonal. Eliberarea (calciu-dependentă) poate fi blocată presinaptic la nivelul terminațiilor SPergice de către opioide endogene și GABA în structurile nervoase și activată atât de unele substanțe chimice exogene (în mod deosebit capsaicina), cât și de stimularea fibrelor nervoase ale trigemenului, nervilor cutanați și fibrelor parasimpatice intestinale.

Inactivarea se realizează cu ajutorul unor enzime catabolizante, mai ales în țesutul renal (tubi și vase renale).

Cercetările sugerează existența a două tipuri de receptori: receptori de tip A, responsabili pentru activitatea neurotropică a SP, și receptori de tip B, care răspund de acțiunile biotrofice ale acestui peptid.

SP este cunoscută ca neuromodulator pe sinapsele neuronale intranevraxiale (medulare), ca și pe sinapsele colinergice sau adrenergice ale unor structuri nervoase și endocrine periferice, cu efecte excitatoare sau inhibitoare în funcție de cantitatea de SP eliberată. Ea intervine în această calitate ca modulator al comportamentului la durere, al setei, al activității locomotorii, precum și în eliberarea unor hormoni din glandele endocrine clasice și ai sistemului APUD.

Efectele SP la nivelul țesutului neuronal sunt mai ales de tip excitator, determinând prin acest mod de acțiune depolarizarea neuronilor postsinaptici din cornul dorsal medular, unele structuri cerebrale (amigdala, neuroni motori corticali, habenulă) sau ganglionare (nucleul senzitiv al trigemenului); efectele reglatoare sunt cel mai frecvent legate de medierea durerii (favorizarea transmiterii), fiind, alături de opioidele endogene (blocanți presinaptici ai SP), una din substanțele-cheie în mecanismul de *„gate-control"* la nivel medular și supramedular.

În același timp însă, SP are și un important efect antistres, fiind capabilă să inhibe aproape complet tulburările funcționale induse de stresul cronic; acest efect se datorează acțiunii SP la nivelul medulosuprarenalelor, de reducere a eliberării de catecolamine, care explică și efectul hipotensiv pe care îl are peptidul la animalele cu hipertensiune arterială spontană.

Alte acțiuni la nivel central și periferic privesc stimularea eliberării de hormoni hipotalamo-hipofizari (LHRF, LH, TSH, STH), pancreatici (insulina), corticosuprarenali (glucocorticoizi) sau ai sistemului APUD (celule secretoare de renină, celule din plexurile Meissner și Auerbach).

SP participă, de asemenea, la realizarea homeostaziei apei în organism, atât prin efect ADH-eliberator, cât și prin acțiunile ei proprii la nivel renal (vasodilatatoare, diuretice și natriuretice).

Efecte puternice de mediere sunt cunoscute asupra musculaturii netede vasculare (factor de relaxare prin acțiuni vasodilatatoare antidromice și permeabilizante vasculare directe sau prin mecanism histaminoeliberator) și digestive (contracturant intestinal).

14.2.6. NEUROTENSINA

Neurotensina a fost izolată de Carraway și Leeman (1973) și reprezintă un tridecapeptid (13 AA), cu partea C-terminală activă, răspândit în sistemul nervos central și glandele anexe ale creierului (girusul parahipocampic, amigdală, substanța nigra, corpii striați, hipotalamusul anterior și posterior, talamus, trunchiul cerebral, bulbul olfactiv, substanța gelatinoasă a nucleului trigemenului, stratul 2 Rexed, hipofiză), precum și în mucoasa intestinului subțire.

Peptidul acționează atât ca neurohormon, cât și ca neuromodulator. Dintre efectele periferice datorate acțiunii pe receptori specifici sunt mai bine cunoscute cele hipotensive, prin relaxarea musculaturii netede vasculare.

La acestea se adaugă acțiuni cardiace inotrop- și cronotrop-pozitive la anumite specii animale, relaxarea sau contracția musculaturii netede a intestinului subțire în funcție de tipul de mușchi, hiperglicemia prin stimularea eliberării de glucagon și inhibarea eliberării de insulină, efecte metabolice (hipercolesterolemie prin participare la absorbție intestinală a colesterolului) și antiinflamatoare, ca agent chemotactic mastocitar și neutrofil.

Efectele centrale sunt exprimate, la rândul lor, prin acțiuni stimulatoare asupra eliberării de LH, FSH, ACTH în calitate de posibil factor eliberator hipotalamic. De asemenea, îi sunt descrise efecte comportamentale: antinociceptive, tranchilizante, sedative, și hipotermizante.

Efectul antinociceptiv a fost confirmat prin administrare generală, intracerebro-ventriculară și subarahnoidiană, și se datorează fragmentului C-terminal, o contribuție importantă având-o aminoacidul arginină în poziție dublă, 8 și 9, efect în care parțial este implicată și veriga opioidă.

14.2.7. FACTORUL NATRIURETIC ATRIAL

Cercetările din ultimele două decenii au stabilit că în afara rolului său de pompă cardiacă aspiro-respingătoare, inima îndeplinește și rol de organ endocrin. Ea eliberează hormonul peptidic denumit atriopeptin (ANP – *atrial natriuretic peptide*), sau factorul natriuretic atrial (ANF), alături de alte peptide hormonale cu funcții insuficient cunoscute (VIP, neurotensina, substanța P).

ANP este secretat din granulele cardiocitelor atriale de mamifer, inclusiv umane, sub influența distensiei auriculare. Cea mai mare cantitate provine din celulele urechiușelor atriale drepte și stângi. El este un peptid format din 28 de aminoacizi, cu greutate moleculară de 3 060 de daltoni, eliberat dintr-un precursor inactiv cu 100 de aminoacizi în lanțul polipeptidic (vezi fig. 6.8).

Datorită rezolvării aspectelor legate de clonare și secventare a genei ANP, astăzi este posibilă sinteza hormonului atât pe cale chimică, cât și prin inserția genei într-o levură sau bacterie.

Excitantul fiziologic al eliberării sale este reprezentat de stimularea receptorilor de întindere *(stretch receptors)*, dată de întoarcerea venoasă crescută (de exemplu, efortul fizic, ingestia crescută de lichide) sau de către distensia auriculară secundară bolilor vasculare.

Lansat în circulație, ANP acționează asupra inimii, vaselor, rinichilor, glandelor suprarenale, creierului și altor organe, producând în principal modificări cardio-vasculare și hidroelectrolitice compensatoare, în vederea contracarării efectelor date de factorii ce au declanșat distensia auriculară.

Principalele acțiuni biologice ale ANP se exercită la nivel renal direct și indirect. Pe cale directă hormonul exercită un efect de scurtă durată asupra mecanismului de epurare a sângelui de către glomerul, crescând permeabilitatea membranei glomerulare și permițând astfel eliminarea unei cantități mai mari de Na și apă.

La nivelul tubilor distali, ANP diminuează reabsorbția de sodiu și apă. Pe cale indirectă hormonul inhibă atât secreția de renină de la nivelul aparatului juxtaglomerular, cât și proprietatea aldosteronoeliberatoare a angiotensinei (diminuare între 40–70%), dublându-și pe această cale efectele diuretice.

ANP inhibă de asemenea și direct sinteza de aldosteron la nivelul corticosuprarenalei.

O altă proprietate importantă a peptidului este aceea de relaxare a celulelor musculare în tot sistemul vascular și de puternică inhibare a efectelor vasoconstrictoare ale angiotensinei și noradrenalinei pentru o durată de 30–80 de minute.

Administrarea de ANP determină dilatarea arterelor mari (arterele vertebrale, femurale, carotide primitive și coronare). Acțiunea vasodilatatoare este mai marcată asupra arterelor mici renale.

Efectul relaxant vascular poate avea loc atât prin interesarea endoteliului, dar mai ales a celulelor musculare, căci dilatația persistă pe un preparat vascular cu endoteliu înlăturat.

Modul de acțiune asupra fibrelor musculare netede pare să interfereze fie cu intrarea calciului în celulă, fie cu redistribuirea intracelulară a acestui ion. Mecanismul pare de natură indirectă, prin activarea guanozin monofosfatului ciclic (cGMP), mesager secund care preia semnalul de la ANP cuplat cu

receptori specifici membranari, acest nucleotid crescând semnificativ în plasmă și urină în cazul injectării hormonului.

În același timp, studiile experimentale arată că ANP se fixează în corpul ciliar, asigurând reglarea presiunii oculare, precum și în structuri nervoase care intervin în reglarea presiunii arteriale și a volumului de apă, a concentrației de sodiu și potasiu din organism. La aceasta se adaugă acțiunea de inhibare a sintezei de vasopresină.

În prezent se discută în literatură existența unei adevărate familii de peptide natriuretice atriale cu receptori specifici (atriopeptin I, II și III, cu respectiv 21, 23 și 24 de aminoacizi), reprezentând secvențe mai scurte sau mai lungi ce rezultă din metabolismul ANP, care este forma majoră circulantă, dar nu obligatoriu și cea mai activă la un moment dat.

Aceste fragmente (AP I, AP II, AP III) au acțiuni parțial comune, dar și diferite (de exemplu, AP I manifestă acțiuni coronaroconstrictoare, în timp ce AP II este un potent agent coronarodilatator).

Gradul și viteza de metabolizare a ANP în produși cu unele acțiuni antagoniste față de „substanța-mamă" reprezintă o posibilitate de „acord fin" intrinsec al acestui sistem în vederea realizării homeostaziei debitului sanguin la nivelul organelor, presiunii arteriale, volemiei și concentrației electroliților.

În insuficiența cardiacă congestivă și hipertensiunea arterială, secreția de ANP crește compensator în vederea contracarării dezechilibrelor cardio-vasculare și volemice. Tratamente efectuate în acest sens la bolnavii cardiaci s-au soldat cu unele rezultate promițătoare.

Efortul fizic determină creșterea eliberării în paralel atât a ANP, cât și a angiotensinei și aldosteronului, dar din motive diferite: creșterea întoarcerii venoase cu stimularea receptorilor de întindere atrială și respectiv stimularea aparatului juxtaglomerular, datorată activării simpatice din efort.

14.2.8. LEPTINA

Leptina este o proteină hormonală cu greutate moleculară de 16 kDa, secretată în circulație de adipocitele albe ale țesutului adipos la șoarecele cu adipozitate genetică (Kline si colab., 1997). Ulterior, gena secretoare de leptină a fost identificată în alte tesuturi și organe (ficat, mușchi, hipotalamus) nu numai la rozătoare, ci și la om.

Pe plan funcțional, s-a stabilit că leptina participă la autoreglarea centrală a sațietății, ca factor hormonal reglator al sațietății și al balanței energetice a organismului. S-a constatat că leptina plasmatică scade în condițiile deficitului alimentar energetic și crește semnificativ după ingestia exagerată de alimente printr-un mecanism compensator în care este implicat neuropeptidul NPY hipotalamic, ca factor cotransmițător al mediației adrenergice centrale.

O componentă reglatoare periferică este sugerată de influența inhibitorie a leptinei asupra secreției de insulină și cortizol prin intermediul unor receptori glandulari specifici.

Ca neurohormon reglator al ingestiei de alimente și sațietății, cercetările asupra leptinei deschid noi perspective bazelor teoretice și practice ale tratamentului obezității.

14.3. HORMONII LOCALI LIPIDICI

Deși primele cunoștințe despre prostaglandinele din lichidul seminal datează de peste 70 de ani, cercetări sistematice asupra lor nu au apărut decât în ultimele decenii, când școala suedeză a reluat cercetările asupra structurii și efectelor fizio-farmacologice ale acestora. După ce Bergström a stabilit că acestea derivă din acizii grași polinesaturați cu 20 de atomi de carbon monocarboxilici, s-a constatat că biosinteza lipidelor biologic active se realizează în trepte, cu participarea endoperoxizilor intermediari în numeroase alte țesuturi și organe. Ulterior, au fost identificate enzimele care transformă acizii arahidonic, linolenic și linoleic în prostaglandine, prostacicline, tromboxani și leucotriene. S-a precizat că celulele neavând stocuri de precursori, enzima cu rol esențial în eliberarea de acizi grași polinesaturați din

fosfolipidele membranare este fosfolipaza A_2. Acidul arahidonic rezultat este transformat mai întâi în endoperoxizi, sub influența ciclooxigenazei, pentru ca din aceștia să se formeze prostaglandinele, prostaciclinele și tromboxanii, cu ajutorul sintetazelor respective. Pe calea lipoxigenazei iau naștere din aceiași acizi grași polinesaturați leucotrienele, având ca treaptă intermediară acizii hidroperoxieicosatetraenoici (5-HPETE, 12-HPETE, 5-HETE etc.).

Sinteza celor peste 20 de lipide biologic active identificate până în prezent și onorate cu premiul Nobel pe anul 1982 este prezentată în fig. 14.8.

În ultimii ani a fost descrisă o nouă cale de metabolizare a acizilor grași polinesaturați formatoare de lipoxine, ale căror structură și acțiuni biologice sunt în studiu. Sistemele enzimatice formatoare de hormoni locali sau autacoizi lipidici găsindu-se în majoritatea țesuturilor și organelor, distribuția prostaglandinelor (A_1, A_2, B_2, D_2, E_1, E_2, $F_{2\ alfa}$ etc.), prostaciclinelor (PGI_1, PGI_2,), tromboxanilor (TXA_2, TXB_2) și leucotrienelor (LTA_4, LTB_4, LTC_4, LTD_4) este larg răspândită în întregul organism. Principalul lor rol biologic este modularea diverselor forme de activitate celulară.

La nivelul aparatului genital feminin, prostaglandinele PGA, PGB și mai ales PGE provoacă relaxarea uterului negravid, în timp ce prostaglandia $PGF_{2\ alfa}$ determină contracția puternică a miometrului atât în timpul, cât și în afara sarcinii. În general, sensibilitatea mușchiului uterin față de prostaglandine este dependentă de statusul endocrin al femeii. Fluctuații mari au fost constatate în timpul diferitelor faze ale ciclului ovarian, răspunsurile cele mai ample observându-se în jurul perioadei de ovulație. Efectul relaxant al PGE_1, de exemplu, este de 3–5 ori mai pronunțat în momentul ovulației. La rândul lor, prostaglandinele PGF_{2a} produc atât contracția miometrului, cât și a trompelor uterine. Prostaglandinele din spermă influențează dinamica uterină și tubară, facilitând progresia spermatozoizilor spre trompă în vederea fecundării ovulului.

În timpul sarcinii crește PGF_{2a} la nivelul uterului și lichidului amniotic. Avorturile provocate prin administrare intraamniotică de NaCl în soluție hipertonă se datoresc activării fosfolipazei A lizozomale și formării de prostaglandine, mai ales PGF_{2a}.

Asupra aparatului circulator, hormonii locali lipidici acționează, de asemenea, în mod diferit, în funcție de structura chimică a acestora. Seriile A și E produc efecte vasodilatatoare și hipotensoare, datorită dilatației arteriolo-capilare.

Concomitent cu scăderea presiunii sanguine, debitele cardiac, renal și coronar cresc cu până la 25%.

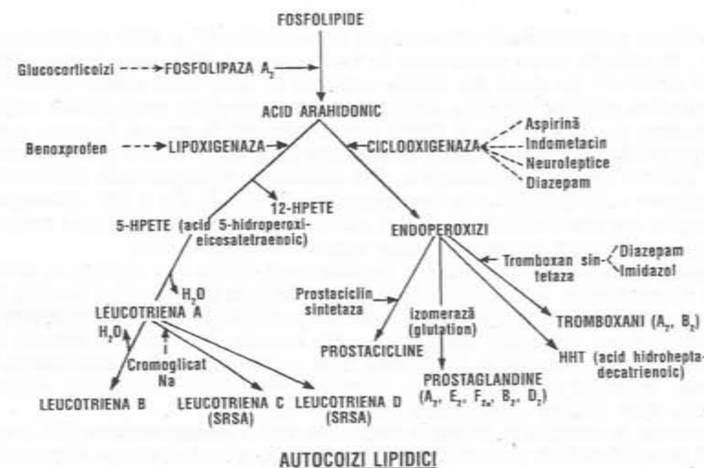


Fig. 14.8. Biosinteza hormonilor locali lipidici.

Contrar PGA şi PGE, prostaglandinele din seria F sunt vasoconstrictoare. Prostaglandinele seriilor A şi E inhibă secreţia gastrică provocată de ingestia de alimente sau histamină.

Musculatura bronşică se relaxează sub influenţa prostaglandinelor din grupa E, în timp ce prostaglandinele seriei F şi leucotrienele C şi D sunt bronhoconstrictoare.

Plămânii reprezintă un loc important de sinteză şi metabolizare a prostaglandinelor. Atât hiperventilaţia, cât şi hipoxia cresc eliberarea de prostaglandine bronho-pulmonare. La rândul său, inactivarea se realizează în proporţie de 80–90% la o singură trecere prin vasele pulmonare, în afara modificărilor vasculare locale, prostaglandinele participă la reglarea bronhomotricităţii, alături de ceilalţi factori neuro-umorali. În timp ce prostaglandinele din grupul E au efect bronhodilatator, prostaglandina PGF_{2a} este puternic bronhoconstrictoare. Din această categorie fac parte şi leucotrienele. Cercetările recente au demonstrat, de altfel, că SRSA *(Slow Reacting Substance of Anaphylaxis)* este un amestec de leucotriene C şi D.

Efecte interesante exercită hormonii locali lipidici şi la nivelul glandelor endocrine, altele decât cele care aparţin sferei pelvine. Astfel, prostaglandinele seriei E stimulează sinteza de coloid tiroidian, captarea şi fixarea iodului pe suportul proteic prin mecanismul activării adenilat ciclazei şi formării de cAMP. Se pare că TSH hipofizar activează sinteza de prostaglandine la nivelul celulelor tiroidiene. Efecte similare au fost descrise şi la nivelul glandelor paratiroide. Steroidogeneza suprarenală stimulată de ACTH este, de asemenea, prostaglandin-dependentă. La nivelul complexului hipotalamo-hipofizar s-au găsit mari cantităţi de prostaglandine din seriile A şi E, cu rol modulator fie asupra transmisiei sinaptice, fie în eliberarea hormonilor hipofizari. Injectate intraventricular, prostaglandinele produc eliberare de ACTH, STH, LH şi prolactină, însoţite de efecte neuro-sedative şi piretogene generale. Atribuindu-li-se un oarecare rol în modularea reglării termice, s-a presupus că antipireticele interferează cu eliberarea de prostaglandine hipotalamice. S-a constatat că febra indusă de substanţele pirogene creşte sinteza de PGE_1 la nivelul centrilor termoreglatori hipotalamici, iar antipireticele (aspirină, indometacin etc.) inhibă formarea acesteia. Eliberarea catecolaminelor şi acetilcolinei este, de asemenea, inhibată. Pe plan metabolic, prostaglandinele exercită efecte antilipolitice, reducând eliberarea glicerolului şi acizilor graşi din ţesutul adipos, şi împiedică acţiunea lipolitică a catecolaminelor, ACTH, TSH, STH, glucagonului şi teofilinei. La baza acestor efecte stă scăderea cAMP intracelular, produsă de inhibarea adenilat ciclazei membranare. În comparaţie cu modificările metabolismului lipidic, cele ale glucidelor sunt mai puţin importante. De menţionat doar hiperglicemia tranzitorie produsă prin acţiunea directă, glicogenolitică, a PGE_1 la nivelul celulei hepatice şi stimularea reflexă a eliberării de catecolamine, ca urmare a hipotensiunii induse de prostaglandina respectivă.

Asupra creşterii celulare, prostaglandinele acţionează prin intermediul cAMP şi ADN, cu participarea ionilor de calciu. PGE_1, de exemplu, creşte încorporarea de baze purinice şi pirimidinice în nucleotide, determinând proliferarea timocitelor. La rândul său, stimularea sintezei de ADN inhibă efectele metabolice ale prostaglandinelor, asigurând echilibrul creşterii şi diviziunii celulare. În neoplazii, acest echilibru devine ineficient, ducând la creşterea prostaglandinelor la nivelul ţesutului tumoral. În general, hormonii locali lipidici deţin un rol important în asigurarea stabilităţii membranelor lipoproteice celulare şi intracelulare. Fiind ele însele lipide, modifică tensiunea superficială la nivel membranar. Prostaglandinele E exercită o puternică acţiune stimulatoare a transportului activ transmembranar de Na^+, K^+, Cl^- şi Ca^{2+}. Influenţând transportul activ al diverşilor ioni atât la nivelul membranei celulare, cât şi la nivelul organitelor celulare, prostaglandinele participă la menţinerea concentraţiei ionice optime la nivel intracelular.

Datorită distribuţiei şi efectelor biologice multiple, hormonii locali lipidici sunt implicaţi ca factori patogeni în numeroase stări patologice. Dintre afecţiunile în care participarea acestora a fost dovedită fac parte: inflamaţiile acute şi cronice cu toate localizările cunoscute, afecţiunile cardio-vasculare (hipertensiune arterială, angină pectorală şi infarct miocardic), afecţiunile genitale feminine (avort spontan, tulburări ale travaliului, hemoragii menstruale) şi masculine (infertilitate, lipsa orgasmului), bolile gastro-intestinale (ulcer gastric şi duodenal, rectocolită ulcerohemoragică), afecţiunile hematologice (tulburări de agregare plachetară) şi imunologice (stări alergice de tip astmatic, cutanat, artritic etc.).

În reacţiile inflamatoare, de exemplu, se produce o creştere mai întâi a prostaglandinelor PGE şi apoi PGF. Primele contribuie la modificările de permeabilitate vasculară locală, potenţând efectele dilatatoare şi permeabilizante ale bradikininei.

Totodată, ele favorizează procesul de chemotactism leucocitar.

Prostaglandinele PGF_{2a} intervin ulterior pentru a limita efectele acestora.

Spre deosebire de prostaglandine, prostaciclinele şi tromboxanii intervin cu rol determinant în agregarea plachetară. În timp ce prostaciclinele PGI_1 şi PGI_2 posedă proprietăţi vasodilatatoare şi antiagregante, tromboxanii sunt prevăzuţi cu acţiuni puternice constrictoare şi agregante ale plachetelor sanguine. Formarea lor exagerată în condiţii de ischemie şi hipoxie contribuie la hipercoagulabilitatea sângelui şi la trombozarea vaselor sanguine generatoare ale tulburărilor de irigaţie de diferite grade.

La rândul lor, leucotrienele, rezultate din acţiunea lipoxigenazei asupra acidului arahidonic, participă mai ales la reacţiile umorale din inflamaţie şi anafilaxie. Acumularea leucocitelor în focarul inflamator se datoreşte participării predominante a leucotrienei B_4. Lipoxigenaza, găsindu-se din abundenţă în leucocite, formează leucotriene la locul lor de migrare, nu ca produs al procesului inflamator, ci ca mediator al inflamaţiei!

În reacţiile anafilactice de la nivelul căilor aeriene, leucotrienele intervin ca factori locali puternic constrictori ai musculaturii bronşice. Acţiunea bronhoconstrictoare a acestora este de mii de ori mai intensă decât a histaminei şi PGF_{2a}. De aceea, leucotrienele sunt considerate ca principalul mediator al fenomenelor clinice din astmul bronşic.

Rolul fiziologic şi implicaţiile fiziopatologice ale lipoxinelor sunt insuficient cunoscute deocamdată.

15. FIZIOLOGIA REPRODUCERII, NAŞTERII ŞI DEZVOLTĂRII NEONATALE

Înmulţirea şi perpetuarea speciei se realizează la mamifere şi om în perioada de maturare sexuală prin acte reflexe şi comportamentale specifice sexului, determinate de variaţiile hormonilor gonadali circulanţi.

Funcţiile de reglare neuro-endocrină a gonadelor femele şi mascule fiind prezentate anterior, în cele ce urmează vor fi trecute în revistă bazele fiziologice ale comportamentului sexual, gestaţiei şi dezvoltării neonatale, pe de o parte, şi ale travaliului şi lactaţiei, pe de altă parte.

15.1. COMPORTAMENTUL SEXUAL

Comportamentul sexual este un complex de reacţii somato-vegetative şi comportamentale legate de stimularea organelor genitale şi de copulaţia heterosexuală. El are la bază acte stereotipe înnăscute, modulate de diverşi factori psiho-sociali şi experienţa anterioară, cu rol fundamental.

Comportamentul copulator se realizează ca urmare a fenomenelor de excitare sexuală, întregite de reflexul de ejaculare. La animale, comportamentul sexual este instinctiv, în timp ce la om apare ca un proces premeditat, deliberat, conştientizat într-o oarecare măsură, cu participarea unor factori de mediu care ţin de condiţii sociale, de psihologie şi etică, având o anumită componentă psiho-afectivă în afara celei neuro-hormonale. Nu există criterii obiective de apreciere a comportamentului sexual. Se urmăresc totuşi unii parametri, cum ar fi: numărul ejaculărilor într-un anumit timp sau durata perioadei refractare. În general, comportamentul sexual al masculului este de o mai mare complexitate atât în cazul animalelor, cât şi al omului.

Masculul, pentru a-şi finaliza comportamentul sexual, parcurge o serie de etape – de recunoaştere a partenerei, de orientare în mediu, de montă şi ejaculare.

Comportamentul sexual, ca şi celelalte forme ale comportamentului (alimentar, de apărare), are la bază procesul motivaţiei sexuale, care îmbracă aspectul de libido. La rândul său, motivaţia sexuală reprezintă o *latură dinamogenă* înnăscută, determinată de participarea complexului neuro-endocrin, cu tendinţă la perfecţionare pe măsura acumulării experienţei de viaţă, şi o *latură direcţională* înnăscută la animalele inferioare şi dobândită la om, în funcţie de stimulul ce o declanşează şi de experienţa anterioară.

Sub influenţa hormonilor sexuali are loc dezvoltarea morfologică şi excitabilitatea organelor genitale, ducând la exprimarea comportamentului erotic şi sexual, prin acţiunea androgenilor la nivelul ariei preoptice. La băieţi, creşterea secreţiei de testosteron în timpul nopţii produce şi întreţine masturbaţia şi ejacularea. Interesul sexual este mai pronunţat la băieţii cu valori crescute ale testosteronului, ceea ce explică relaţiile sexuale mai precoce şi mai frecvente la aceştia. La băieţi, un rol predominant în erotism îl joacă stimulii vizuali şi imaginaţia, factori mai puţin importanţi pentru fete, dar la care relaţia cu alte fete ce au deja experienţă sexuală poate declanşa viaţa sexuală şi din curiozitate.

La fete, valoarea progesteronului plasmatic este invers proporţională cu apariţia masturbaţiei, precocitatea vieţii lor sexuale fiind influenţată de valoarea LH, a hormonilor sexoizi corticosuprarenali. Comportamentul sexual feminin este mai uşor de controlat faţă de cel masculin, când intervine inhibiţia morală, socială, culturală, iar cea hormonală rămâne pe al doilea plan. Maturizarea sexuală la fete este mai rapidă decât la băieţi şi poate crea probleme familiale, sociale, morale, religioase.

Există şi pubertatea întârziată, când se observă un dezechilibru între vârsta calendaristică şi cea psihosexuală, de multe ori hipogonadismul fiind asociat cu tulburările psihice şi comportamentale. Castrarea postpuberală reduce volumul ejaculării şi calitatea orgasmului, în timp ce erecţia şi libidoul persistă un timp, simptomatologie care se ameliorează la adult sub tratament hormonal de substituţie.

Homosexualitatea exprimă o modificare a orientării sexuale, de obicei inversabilă, care se poate asocia uneori şi cu modificarea identităţii de rol sexual.

La homosexuali secreţia de testosteron este normală, dar s-ar putea să fie perturbată metabolizarea în creier a testosteronului.

Lesbienele nu au concentraţii mai mari de testosteron plasmatic, dar s-a constatat că răspunsul LH la administrarea de estrogeni este mult mai redus.

Studii mai recente aduc în discuţie prezenţa unor factori biologici prenatali care ar produce dimorfismul sexual al creierului şi faptul că homosexualitatea nu ar fi un „pseudohermafrodism pur cerebral".

Sexul psihologic al individului se conturează la vârsta de aproximativ doi ani, prin influenţa factorilor de mediu (îmbrăcăminte diferită pentru fetiţe şi băieţi, imprimarea unor obiceiuri copiilor de către adulţi, specifice unui sex sau altuia etc.).

Motivaţia sexuală apare manifestă la om după contactul său cu anumiţi excitanţi exogeni prezenţi sau doar imaginari, la care se adaugă impregnarea hormonală a formaţiunilor nervoase ajunse la maturitatea anatomică şi funcţională.

Fasciculul median al creierului anterior pare implicat în motivaţia sexuală, ca şi în celelalte aspecte ale acesteia. Implantarea la animale a unor microelectrozi de excitare în această zonă creează senzaţia de reală plăcere, încât animalul apasă pe pedala care-i declanşează excitarea, de mii de ori într-o oră, uitând să-şi manifeste restul comportamentelor fundamentale (nu mai mănâncă, suportă stimulii dureroşi etc.). În explicarea acestei reacţii motivaţionale se includ formaţiuni nervoase care aparţin mezencefalului şi hipotalamusului lateral, spre deosebire de reacţiile de neplăcere produse cu participarea hipotalamusului posterior, a mezencefalului şi a sistemului limbic. La nivelul acestora, se descrie aşa-zisul „sistem de recompensă" şi „sistemul de pedeapsă".

Implantarea unor electrozi cronici de stimulare în zona septală la oameni a realizat senzaţii de plăcere, dispariţia stării de tensiune nervoasă, senzaţie de bucurie şi extaz.

Din punct de vedere al motivaţiei sexuale, masculul este mai dependent de factorii exogeni decât femela, pentru că diversele semnale emise de aceasta sub forma unor sunete, a unor mirosuri specifice trezesc comportamentul sexual al masculului, la care se adaugă şi gradul de impregnare a formaţiunilor nervoase rinencefalice cu hormoni androgeni.

Aceleaşi formaţiuni nervoase sunt implicate şi în comportamentul sexual, ca şi în celelalte tipuri de comportament reprezentate de diencefal, de trunchi cerebral şi sistem limbic.

Animalul castrat este capabil de comportament sexual mai evident sau mai aplatizat, în funcţie de experienţa anterioară.

Ovariectomia realizează dispariţia imediată a receptivităţii sexuale a femelei, în timp ce castrarea nu blochează activitatea sexuală a masculului, iar ejacularea se menţine în prezenţa femelei la estru. Administrarea de androgeni ameliorează comportamentul sexual al masculului castrat, cu revenirea progresivă a componentelor actului copulator.

Dacă masculului castrat i se administrează estrogeni şi progesteronl, nu se constată apariţia unui comportament sexual feminin, în timp ce, după ovariectomia femelei adulte, administrarea de androgeni reproduce comportamentul sexual specific masculului, scoţând în evidenţă în special rolul androgenilor pentru diferenţierea sexuală a comportamentului.

Lipsa hormonilor androgeni menţine totuşi comportamentul sexual la maimuţă şi om, spre deosebire de celelalte mamifere, la care dispare. Comportamentul sexual la primate şi om se învaţă pe parcursul vieţii, apare mai puţin a fi înnăscut, iar prezenţa indivizilor heterosexuali în ambianţă este un factor deloc de neglijat pentru trezirea motivaţiei sexuale. Pubertatea şi, în general, maturizarea sexuală depind şi de factorii educaţionali, de condiţiile oferite de urbanizare, cultură şi alimentaţie.

Copiii din mediul urban prezintă o maturizare sexuală mai precoce decât cei din mediul rural, primii având mai intens stimulat axul hipotalamo-hipofizar de către condiţiile vieţii moderne, ceea ce va duce la sinteza şi secreţia mai precoce a gonadotropilor hipofizari.

Factorii senzoriali prezintă un interes deosebit în apariţia şi manifestarea comportamentului sexual. Printre aceştia figurează stimulii plecaţi de la zona cutanată a organelor genitale, stimulii olfactivi, vizuali şi auditivi sau cei care reprezintă o anumită relaţie socială.

Suprimarea vederii, a olfacţiei şi auzului la animale a dus la dispariţia activităţii copulatorii (iepure, cobai, pisică), după cum dezaferentarea organelor genitale a redus manifestările comportamentului sexual al masculului.

Încă din viaţa intrauterină, androgenii secretaţi de către testiculul fetal vor acţiona asupra hipotalamusului pentru a organiza comportamentul sexual masculin, dar, în acelaşi timp, vor diferenţia şi tractul genital masculin.

Dacă se administrează androgeni fătului feminin, apar semne de pseudohermafroditism şi dezvoltarea comportamentului masculin.

Studii efectuate pe fătul uman au arătat că hipotalamusul este diferenţiat sexual între lunile a 4-a – a 7-a ale vieţii intrauterine şi că testosteronul imprimă secreţia aciclică a gonadotropilor hipofizari printr-o diferenţere tipic masculină a hipotalamusului.

Până în luna a 4-a, hipotalamusul secretă în mod continuu factori eliberatori pentru gonadotropi, iar dacă, după această vârstă a sarcinii, intervine secreţia estrogenică, diferenţierea sexuală feminină a hipotalamusului va determina eliberarea ciclică a gonadotropilor, proces specific sexului feminin.

Spre deosebire de animale, bărbatul adult normal tratat cu exces de androgeni va prezenta un grad redus de hipersexualitate, iar cel homosexual sau heterosexual tratat cu estrogeni va prezenta mai întâi o reducere a nivelului plasmatic de LH iar, mai târziu, homosexualul va avea o creştere a concentraţiei plasmatice de LH. Acest ultim fapt experimental dovedeşte că homosexualul prezintă un creier cu diferenţiere de tip feminin.

Castrarea neonatală la ambele sexe are repercusiuni nefaste asupra diferenţierii sexuale a sistemului nervos şi, în special, a hipotalamusului, dovedind o dată în plus rolul hormonilor gonadali în acest proces. Administrarea de estrogeni în perioada de diferenţiere a hipotalamusului duce la blocarea manifestării comportamentului sexual la ambele sexe, în timp ce lipsa androgenilor la femelă, mai mult decât prezenţa estrogenilor, realizează comportamentul sexual tipic feminin.

Din cele expuse reiese clar că androgenii acţionează mai prompt în apariţia comportamentului sexual la ambele sexe, că locul lor de acţiune este hipotalamusul implicat în acest proces. La primatele adulte şi la om s-a dovedit intervenţia androgenilor nu numai în organizarea nervoasă a comportamentului sexual, ci şi în rolul activator al fazelor acestuia. Androgenii produc motivaţia sau pulsiunea sexuală şi asigură realizarea procesului copulator, dar, în acelaşi timp, produc manifestări şi de alt ordin specific masculin, cum ar fi agresivitatea, spiritul de dominaţie, combativitate etc. Este frecvent întâlnit în clinica umană cazul bărbaţilor cu hipogonadism, tradus prin timiditate, greutate în ideaţie, apatie – semne care dispar după tratamentul cu androgeni.

La animale şi la om se aduc în discuţie şi alţi hormoni cu rol în modularea comportamentului sexual. Implantele de estrogeni în eminenţa mediană a masculului reduc comportamentul sexual, probabil prin intermediul prolactinei, a cărei concentraţie s-a găsit crescută la aceste animale.

Injectarea intravenoasă de ACTH a redus mult activitatea copulatorie a masculului, dovedind intervenţia acestui hormon alături de cea a prolactinei în deprimarea comportamentului sexual.

La bărbaţii adulţi, dozele mari de prednison (peste 30 mg/zi) pot produce oligospermie şi inhibarea activităţii endocrine testiculare, prin prezenţa la nivelul testiculelor a unor receptori specifici pentru glucocorticoizi, plasaţi în special pe celulele Leydig. Bărbaţii cu boală Cushing prezintă scăderea testosteronului plasmatic şi a LH prin inhibarea acestora de către hipercortizolemie.

Intervenţia glandei tiroide în funcţia gonadală este explicată de faptul că hormonii tiroidieni cresc secreţia estrogenică şi, în special, pe cea androgenică testiculară, că hipotiroidia se însoţeşte de hipogonadism (impotenţă sexuală, regresie histologică a testiculelor, scăderea libidoului la femeie şi avort), sterilitate, în timp ce hipertiroidia nu se manifestă prin hipergonadism. Tratarea animalelor cu testosteron scade concentraţia plasmatică de TSH şi de hormoni tiroidieni, blocând alături de aceştia axul hipotalamo-hipofizar.

Intervenţia neurohipofizei în reglarea activităţii gonadelor şi, implicit, în finalizarea comportamentului sexual este puţin studiată. Se admite că oxitocina alături de prostaglandine şi noradrenalină ajută la

transportul spermatozoizilor prin epididim, modulând contractilitatea acestuia. Administrarea de oxitocină atât la femelă, cât şi la mascul a realizat intensificarea ovogenezei şi spermatogenezei prin stimularea secreţiei de gonadotropi dar, în acelaşi timp, şi creşterea în greutate a testiculelor.

În sfera umană s-au făcut dozări de oxitocină plasmatică la femeie în timpul suptului (constatându-se creşterea concentraţiei sale), cât şi în timpul actului sexual. După orgasm, la femeie s-a pus în evidenţă creşterea activităţii oxitocinei, iar la bărbaţi nu s-a constatat nici o modificare a acestui hormon în timpul activităţii sexuale. Oxitocina, influenţând nivelul hormonilor gonadotropi hipofizari, a fost implicată şi în deficitul de fertilitate şi sexualitate la bărbat, încât se foloseşte în clinica umană pentru stimularea secreţiei gonadotropilor şi rezolvarea infertilităţii.

În afara sarcinii, uterul se contractă mai mult la vasopresină decât la oxitocină, în timp ce trompele prezintă activitate contractilă în special la oxitocină.

În timpul actului sexual, în organismul femeii se eliberează ambii hormoni, care au un rol important în ascensiunea spermatozoizilor spre trompele uterine, declanşând unde contractile la nivelul uterului şi trompelor.

Iluminarea prelungită la păsări produce hipertrofia ovarelor, în timp ce, la şobolancă, unde ciclul estral este doar de 4 zile, ovulaţia apare la începutul nopţii şi poate fi blocată de iluminare. În explicarea rolului iluminării sau întunericului, cât şi a ritmului nictemeral asupra funcţiei gonadale se aduce în discuţie intervenţia glandei epifize.

Epifiza dispune de o bogată inervaţie simpatică, prin intermediul căreia luminozitatea mediului ambiant constituie stimulul său fiziologic.

Noradrenalina eliberată la capătul fibrelor postganglionare va stimula pătrunderea triptofanului în celulele glandulare, cu activarea adenilat ciclazei din membrana acestora. cAMP format va induce activarea N-acetil transferazei, care catalizează trecerea serotoninei în N-acetil serotonină şi a acesteia în melatonină sub influenţa hidroxiindol-O-metil-transferazei (HIOMT).

Melatonina – principalul hormon epifizar – are o structură apropiată de a serotoninei, care constituie principalul mediator chimic din mezencefal şi care am văzut că acţionează în mod inhibitor asupra funcţiei gonadale. Efectul antigonadal este mai evident la melatonină decât la serotonină.

Menţinerea la întuneric a şobolancelor va realiza o creştere a concentraţiei melatoninei şi a HIOMT, în timp ce greutatea ovarelor şi secreţia gonadotropilor adenohipofizari este redusă; iluminarea continuă are efecte inverse.

La om s-a descris pubertate precoce în cazul unor tumori epifizare sau blocarea gonadotropilor hipofizari în cazul unor hipersecreţii de melatonină.

Arginin-vasotocina, octapeptid prezent atât în neurohipofiză, cât şi în epifiză, exercită un efect inhibitor asupra organelor de reproducere, în special în faza prepuberală. Deficitul epifizar în acest hormon ar putea realiza hipergonadism prin lipsa efectului frenator epifizar asupra tractului hipotalamo-hipofizar pe linia gonadotropilor.

Observaţiile pe om au adus în discuţie date contradictorii în legătură cu comportamentul sexual din timpul ciclului ovarian la femeie, unele din acestea scoţând în evidenţă o exacerbare sexuală în faza ovulatorie, altele relatând aspecte de excitabilitate sexuală pronunţată spre sfârşitul ciclului ovarian, în faza imediat premergătoare menstruaţiei. Aceste observaţii se bazează pe intervenţia diverselor secreţii hormonale asupra elementelor nervoase declanşatoare de hipersexualitate, în primul caz prin creşterea concentraţiei plasmatice de LH.

Nu se cunoaşte exact modul în care diversele *mirosuri* interesează comportamentul sexual, cert este că o serie de date experimentale pe animale au pus în evidenţă modificări ale duratei ciclului estral, cum este cazul şoricioaicelor, cărora li s-a provocat anosmie sau dacă a lipsit masculul din colonie.

La capră şi la oaie, prezenţa masculului grăbeşte ovulaţia, după cum o şoricioaică poate avorta dacă este pusă alături de alt mascul decât cel care i-a produs sarcina.

La maimuţă, mirosul dat de volatilizarea acizilor graşi din vaginul femelei la estru, rezultaţi prin alterarea florei bacteriene sub acţiune hormonală, produce din partea masculului un comportament mai evident de „menajare" şi de „îngrijire" a femelei.

În clinica umană s-au descris cazuri de anosmie asociate cu amenoree, după cum utilizarea unor anumite parfumuri poate constitui o cauză a atracţiei sexuale.

Comportamentul sexual este redus de serotonină şi facilitat prin dopamină.

Stările anxioase reduc activitatea sexuală, după cum furia inhibă sau stimulează răspunsul sexual.

Excitaţia sexuală realizează efecte pozitive în plan afectiv, crescând admiraţia faţă de partener privind caracteristicile fizice şi sexualitatea, are un caracter instabil în timp, putând fi blocată de factori externi (condiţii de viaţă, atracţia faţă de alt partener).

Temperatura influenţează, de asemenea, activitatea gonadelor. Şobolancele expuse în ambianţă rece vor prezenta prelungirea ciclului estral, fenomen în care se include şi secreţia crescută de TRH, dar a cărui intervenţie nu se cunoaşte.

Comportamentul matern este o parte constitutivă a celui reproducător. Include totalitatea manifestărilor organismului femel, care precedă sau urmează apariţia urmaşilor.

Migrarea păsărilor sau a peştilor pentru depunerea ouălelor, construirea de cuiburi la locuri adăpostite de intemperii, grija faţă de pui sunt doar câteva din reacţiile ce compun comportamentul matern.

Distrugerea sistemului limbic în diverse zone ale sale va duce la dispariţia acestor manifestări, dovedind implicarea aceloraşi formaţiuni nervoase şi în această formă de comportament, ca şi în cel de apărare, sexual, de hrănire etc.

În totalitate, comportamentul reproducător asigură perpetuarea speciei. Implicaţiile neuro-endocrine descrise au rol decisiv în exteriorizarea comportamentului reproductiv dar, la om, sunt intim legate de mediul, bio-psiho-social care-l modulează.

15.2. FECUNDAŢIA

Fecundaţia reprezintă procesul de unire a elementelor nucleare şi citoplasmatice a celor doi gameţi – ovulul şi spermatozoidul, prin pătrunderea în ovulul matur a spermatozoidului, fenomen ce duce la formarea oului diploid (zigotul).

Fecundaţia are loc în treimea externă a trompei uterine, în urma pătrunderii spermatozoidului în vagin în timpul actului sexual, de unde va traversa uterul, ajungând în trompe. Spermatozoidul se maturizează pe acest traseu. Uneori, fecundaţia are loc pe faţa externă a ovarului, după care oul este adus în trompa uterină.

Un singur spermatozoid străpunge membrana vitelină pierzându-şi flagelul, iar capul va da naştere pronucleului masculin.

Nucleul ovulului creşte progresiv după eliminarea celui de al doilea globul polar şi devine pronucleu feminin, ce se va ataşa celui masculin. Unirea cromozomilor XX sau XY cu 44 de autozomi va da prima celulă diploidă, care, prin mitoză, va duce la formarea a două blastomere, iar în timpul migrării prin trompă se formează 4 şi apoi 8 blastomeri. După 4 zile de la fecundaţie apar celule mici, ce se vor multiplica rapid, dând naştere trofoblastului, şi celule mari, care prin aglomerare la un pol al oului vor forma discul embrionar.

Trompa este parcursă de către ou în aproximativ 4 zile, cu participarea peristaltismului tubar, a lichidului existent, a prostaglandinelor, catecolaminelor şi hormonilor steroizi.

Ajuns în uter, oul se fixează în peretele uterin aproximativ după 7 zile de la fecundaţie, proces numit nidaţie. Uneori nidaţia are loc în trompă (sarcină extrauterină) sau în zona colului. Contactul membranelor trofoblastului cu endometrul se realizează sub influenţa hormonală (progesteron, prostaglandine), endometrul devenind *deciduă*.

Oul este separat de cavitatea uterină, deoarece orificiul de pătrundere în peretele uterin se închide prin depunere de fibrină şi celule sanguine. Din ziua a 13-a – a 14-a are loc formarea placentei, apar vilozităţile coriale (primare, secundare şi terţiare).

Fixat pe peretele uterin, oul se dezvoltă şi va realiza legături funcţionale cu circulaţia mamei.

În a 6-a săptămână de la fecundaţie începe perioada embrionară, de diferenţiere şi formare a ţesuturilor şi organelor, iar din a 8-a şi a 12-a săptămână – stadiul fetal; în a 13-a săptămână sunt deja prezenţi fătul şi anexele sale (placenta, cordonul ombilical, lichidul amniotic).

Sarcina normală la om are o durată de 266–270 de zile (de la fecundaţie la naştere), perioadă care se împarte în trei trimestre, fiecare cu caracteristicile sale, metabolice şi funcţionale, atât pentru mamă, cât şi pentru făt.

Există incompatibilități materno-fetale, cum ar fi cele din sistemul Rh, produse la femeile Rh negative cu soț Rh pozitiv, în care hematiile fătului, fiind Rh pozitive, întâlnesc sângele matern (în circulația feto-placentară) când induc formarea anticorpilor anti-Rh la mamă. În urma acestui fapt anticorpii anti-Rh trec bariera placentară, ajungând în circulația fetală, iar, din acțiunea antigen-anticorp, apare hemoliza sângelui nou-născutului, cu apariția anemiei, a icterului hemolitic, a icterului nuclear (resturi hematice se depun la nivelul diverșilor nuclei nervoși cu apariția tulburărilor de auz, văz, motricitate etc.), a anasarcei feto-placentare etc.

Există și incompatibilitate în sistemul AB0, în cazul în care mama are grupă sanguină 0, iar fătul are grupa A sau B – situație în care hemoliza este redusă față de incompatibilitatea de Rh.

Infertilitatea poate fi de cauză feminină sau masculină (tulburări hormonale cu gametogeneză afectată, deficiențe imunologice, infecții și anomalii morfologice în sfera genitală, utilizarea metodelor contraceptive etc.) în care procesul biologic al reproducerii nu poate avea loc.

Procreația medicală asistată se utilizează tot mai frecvent la cuplurile infertile, prin inseminări artificiale (intervaginale, intracervicale, intrauterine – prin fecundații *in vitro* – prima în 1978 realizând copilul Loise Brown), prin transferul intratubar al gameților, inseminare intraperitoneală, cultură intravaginală și transfer embrionar.

15.3. PARTICULARITĂȚI FUNCȚIONALE ALE PERIOADEI DE GESTAȚIE

Relația mamă-făt. Mucoasa uterină pregătită morfologic și funcțional de către secrețiile endocrine ale gonadelor feminine și, în special, de progesteronul secretat în a doua jumătate a ciclului ovarian este capabilă să fixeze oul format prin contopirea materialului genetic al celor doi gameți. Endometrul conține celule bogate în glicogen, lipide, proteine și săruri minerale absolut necesare bunei dezvoltări a produsului de concepție, devenind deciduă.

În primele săptămâni, nutriția oului va fi asigurată de trofoblast, ca, mai apoi, placenta să preia această funcție până la sfârșitul perioadei de gestație (fig. 15.1).

După vârsta de 8–12 săptămâni, este deja prefigurată structura generală viscerală și somatică a produsului de concepție, după care urmează o dezvoltare ontogenetică rapidă.

În ultimele 6 luni de gestație, greutatea fătului crește de aproape 800 de ori, iar lungimea sa doar de 6 ori, ceea ce impune un aport nutritiv corespunzător și o placentă perfect normală.

Dezvoltarea fătului va depinde, deci, de condițiile mediului său ambiant, adică de organismul matern, care va face permanent un efort de adaptare la cerințele crescânde ale fătului (cresc frecvența cardiacă la mamă, debitul cardiac, volemia, ritmul respirator, procesele anabolice, secrețiile unor glande endocrine etc.).

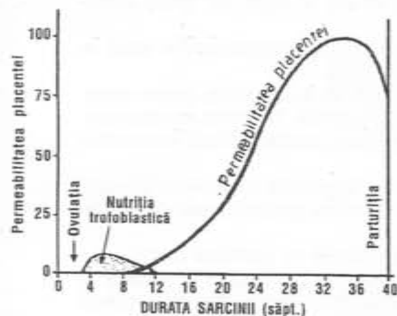


Fig. 15.1. Nutriția produsului de concepție (fazele trofoblastică și placentară).

Relația dintre sângele fetal și cel matern este prezentată în fig. 15.2., ilustrând circulația fetală prin cele două artere ombilicale, cât și asigurarea circulației uterine prin arterele și venele uterine.

15.3.1. ROLURILE PLACENTEI

Placenta este un organ cu deosebite proprietăți funcționale. Permeabilitatea sa permite difuzarea substanțelor nutritive din sângele matern în cel al fătului, cât și debarasarea produșilor de catabolism ai acestuia în sângele matern pentru a fi eliminați. Ca la orice membrană permeabilă, și în cazul placentei difuziunea se bazează pe

diferența de concentrație a diverselor substanțe între mediul sanguin fetal și cel matern.

Permeabilitatea placentei crește progresiv cu perioada de gestație începând cu a 8-a săptămână, pentru a atinge un maxim la a 32-a săptămână, după care suferă un proces de îmbătrânire și infarctizare, cu reducerea permeabilității. Pe măsura dezvoltării produsului de concepție are loc și o dezvoltare a suprafeței placentare, dublată de reducerea în grosime a peretelui vilozitar și creșterea permeabilității. Cu totul secundar este procesul trecerii unor celule din sângele fătului în cel al mamei și invers, fenomen întâlnit în special în cazul degradării pronunțate morfologice și funcționale a placentei din cursul gravelor tulburări de nutriție placentară.

Placenta constituie organul prin care fătul elimină CO_2 rezultat din combustiile sale tisulare, datorită diferenței de presiune parțială ce se realizează între sângele fetal și cel matern.

Astfel, CO_2, având o presiune parțială de aproape 48 mmHg în sângele fetal, va traversa membrana placentară spre sângele mamei, unde presiunea parțială a CO_2 este de 40–45 mmHg. În acest caz, schimbul de CO_2 între cele două medii se bazează pe aceleași criterii ca și la schimbul de gaze realizat la nivelul membranei alveolo-capilare a adultului sau al celui dintre lichidul interstițial și capilarele sanguine ale acestuia (solubilitatea CO_2 în apă, viteza de difuziune a CO_2 etc.).

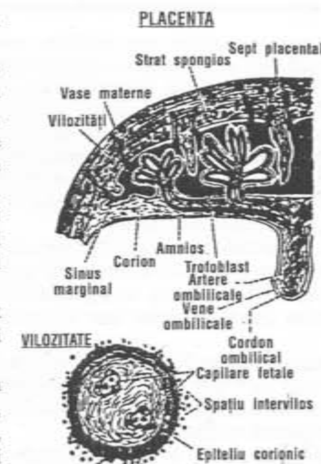


Fig. 15.2. Structura placentei; relația sanguină mamă-făt.

Difuziunea O_2 prin membrana placentară din sângele matern în cel fetal se realizează tot pe baza diferenței de presiune parțială dintre sinusurile placentare, unde presiunea O_2 este de 50 mmHg, și sângele vilozităților ce provine de la făt, cu presiunea parțială doar de 30 mmHg, realizând un gradient de presiune mult mai mare decât în cazul CO_2.

Placenta este considerată un fel de plămân fetal, pentru că la nivelul său au loc schimburile gazoase prin difuziune. CO_2 se transportă sub formă de bicarbonat în proporție de 62%, legat de hemoglobina fetală 30% și solvit 8%. Fătul dispune de un anumit tip de hemoglobină – hemoglobina fetală, prevăzută cu proprietatea de fixare și transport al O_2 mult mai mare decât hemoglobina adultului (fig. 15.3).

Se știe, de altfel, că hemoglobina fetală are capacitatea de a transporta O_2 într-o proporție de 20–30% mai mare decât hemoglobina maternă, pe lângă faptul că și concentrația hemoglobinei fetale este cu 50% mai mare decât cea maternă. De asemenea, hemoglobina fetală are posibilitatea să transporte mai mari cantități de O_2 la presiuni joase ale CO_2, în special în momentul în care la nivelul placentar este cedat CO_2 sângelui matern, care va deveni mai acid comparativ cu cel fetal, care tinde spre alcalinitate.

Printr-o placentă normală, în fiecare minut pot difuza 1,2 mol O_2 pentru un gradient presional de 1 mmHg, ceea ce asigură în bune condiții oxigenarea țesuturilor fătului, alături de particularitățile funcționale ale hemoglobinei fetale deja descrise.

Tot pe bază de gradient de concentrație se realizează la nivel placentar și difuzarea din sângele mamei în sângele fătului a unor substanțe nutritive. Este cazul glucozei, care, având o concentrație de 20–30% mai mare în sângele matern decât al fătului, va difuza spre acesta. Prin același mecanism trec de la mamă la făt, prin intermediul membranei placentare, o serie de ioni, cum ar fi cei de Na^+, K^+, Cl^-, care, fiind utilizați permanent pentru nevoile metabolice și de edificare a produsului de concepție, se vor găsi într-o concentrație mai redusă

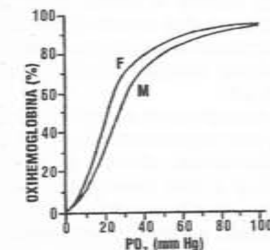


Fig. 15.3. Disocierea oxihemoglobinei fetale (F) și materne (M).

în sângele fătului decât în cel matern, favorizându-se astfel transferul prin difuziune al acestora de la mamă la făt.

Transferul de Na^+ se reduce prenatal. Acizii grași, având o mare solubilitate în structurile membranelor celulare, vor difuza ușor spre sângele fătului, pentru a asigura o parte din cheltuielile energetice ale acestuia.

Fosfolipidele și colesterolul trec sub formă de lipoproteine (LDL, HDL), după care se desfac de proteine. Fosfolipidele vor fi hidrolizate la nivel placentar, iar la nivelul ficatului fetal acestea se resintetizează din lipide.

Spre sfârșitul perioadei de gestație, când nevoile nutritive și energetice ale fătului sunt mult mai mari, se constată prezența unui transport activ al unor substanțe din sângele matern spre cel fetal, care se găsesc în concentrații mai mari la făt decât la mamă. Este cazul aminoacizilor, al acidului ascorbic, al calciului și fosforului anorganic.

Edemul sau depunerea de fibrinoid între uter și placentă, ca și infarctele placentare vor diminua transferul placentar.

Funcția secretorie a membranei placentare este datorată difuzării, la nivelul său, a unor substanțe formate în organismul fetal, cum este cazul ureei, al acidului uric și creatininei. Datorită difuzibilității mari prin membrana placentară, ureea în sângele fetal se află într-o concentrație puțin mai mare decât în cel matern, spre deosebire de creatinină, care, nedifuzând ușor, asigură un mare gradient între sângele fetal și cel matern.

Placenta îndeplinește și un veritabil rol de rezervor pentru unele substanțe absolut necesare creșterii și dezvoltării fetale. Proteinele și unii ioni, ca cei de Fe și Ca, vor fi stocați în placentă, de unde vor fi livrați spre circulația fetală către sfârșitul perioadei gestative. În același timp, placenta stochează glucoza sub formă de glicogen și este capabilă să redea glucoza necesară în circulația fetală, îndeplinind rolul de veritabil ficat adult. Pe măsura maturării produsului de concepție și a dezvoltării morfologice și funcționale a țesutului hepatic, capacitatea metabolică a placentei este tot mai puțin evidentă. În acest fel, placenta are un rol deosebit de important pentru asigurarea aportului nutritiv și de eliminare a produșilor toxici din organismul fetal, în special în prima etapă, când funcțiile ficatului, intestinului, plămânului și rinichiului sunt aproape inexistente.

În toată perioda sarcinii, placenta se va comporta ca un filtru pasiv, ca o membrană dializabilă între sângele matern și cel fetal.

Datorită rolului său în depozitarea vitaminelor, a substanțelor energetice, a apei și a sărurilor minerale, placenta poate asigura o perioadă de timp necesitățile organismului fetal, chiar dacă mama primește o cantitate necorespunzătoare din aceste substanțe.

În afara acestor funcții, placenta este considerată și un veritabil organ endocrin, fiind capabilă să sintetizeze o serie de hormoni, printre care estrogeni, gonadotrofine coriale, progesteron și hormon lactogen.

Gonadotrofinele corionice (glicoproteine cu Mr 36 000) sunt secretate de către celulele sincițiului trofoblastic în fluidele materne. După a 8-a săptămână de la ovulație se constată un maxim secretor al acestor hormoni și o reducere a secreției după aproximativ 16–20 de săptămâni de la ovulație (fig. 15.4).

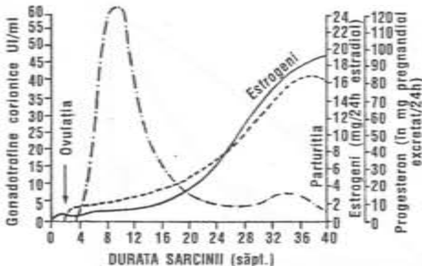


Fig. 15.4. Secreția progesteronului, estrogenilor și a gonadotrofinelor corionice la diferite vârste de sarcină.

Gonadotrofinele corionice au o structură chimică asemănătoare hormonului luteinizant secretat de adenohipofiză, având principalul rol de a bloca involuția corpului galben, favorizând secreția în continuare a progesteronului și estrogenilor de către acesta. Hormonii amintiți secretați în exces vor determina dezvoltarea corespunzătoare a endometrului și încărcarea celulelor sale cu substanțe nutritive absolut necesare nidării și dezvoltării oului. Insuficiența funcțională a corpului galben poate provoca avortul spontan.

Gonadotrofinele corionice influențează la fetusul mascul secreția de testosteron de la nivelul celulelor interstițiale testiculare, care va produce atât creșterea organelor sexuale masculine, cât și coborârea testiculelor în scrot în ultima perioadă a gestației.

Estrogenii secretați de aceleași celule sincițiale ale trofoblastului, în special în perioada finală a gestației (mai mult de 300 de ori decât în ciclul ovarian normal), sunt reprezentați în special de estriol care, în ovarul femeii negravide, se sintetizează în cantități neglijabile.

Estrogenii placentari reprezentați nu numai de estriol, ci și de estradiol și estronă, nu se sintetizează *de novo*, ci din dehidroepiandrosteron, ca principal compus steroid format în corticosuprarenala fătului, care va suferi o hidroxilare în ficatul fetal, după care ajunge la nivelul placentei. O parte a acestui compus nu se hidroxilează și va trece în androstendion și testosteron, din care se va putea sintetiza o nouă cantitate de estronă, respectiv estradiol.

Din precursorul matern se sintetizează doar 10% din estrogenii placentari. Acești hormoni vor influența atât dezvoltarea țesutului glandular al uterului, cât și creșterea organelor sexuale ale fătului femel.

În același timp, sub influența estrogenilor placentari, simfiza pubiană și articulația sacro-iliacă ale mamei devin mai elastice, iar ligamentele pelvine se relaxează în vederea expulziei fătului. Estrogenii placentari cresc nivelul lipidelor plasmatice și al colesterolului la gravidă, cresc, de asemenea, activitatea sistemului renină-angiotensină, cât și coagulabilitatea sângelui.

Urina gravidei la termen conține 33 mg/zi estrogeni, comparativ cu 0,1 mg/zi la femeia negravidă.

Plasma gravidei conține 150 ng/ml estrogeni, în timp ce, în perioada ovulației, concentrația plasmatică estrogenică este doar de 0,06 ng/ml.

De altfel, dozarea estrogenilor materni ne dă indicații asupra funcționalității complexului materno-placentar.

Progesteronul este un alt hormon secretat de placentă, alături de cel ce provine din secreția corpului galben. Rolul său este deosebit de important în segmentarea oului, în stimularea secrețiilor tubare și uterine în vederea favorizării nidării oului.

Progesteronul stimulează dezvoltarea deciduei, de care va depinde nutriția embrionului, și, în același timp, va inhiba contracțiile uterului gravid în vederea menținerii sarcinii. Placenta secretă în special progesteron și mai puțin 17-hidroxiprogesteron, secretat în special de către corpul galben.

La termen, placenta secretă aproximativ 250 mg progesteron/zi (în cordonul ombilical). În plasma maternă, progesteronul are o concentrație de 11–32 mg/100 ml, iar la negravidă de 0,1–2 mg/100 ml, ce se va elimina prin urină la gravidă sub formă de pregnandiol, în concentrație de 10 mg/24 h la sfârșitul primului trimestru și de 45 mg/24 h la 36 săptămâni de gestație.

Progesteronul placentar trece în circulația fetală și în cea maternă, iar secreția sa continuă atât în placentă, cât și la nivelul corpului galben, chiar dacă fătul este mort. Secreția progesteronică prezentă pe parcursul gestației va constitui element de stimulare și a secreției lactate, alături de *hormonul placentar lactogen* (somatomamotropina), pus recent în evidență (Mr – 38 000). Acest hormon are acțiune similară hormonului de creștere (STH), influențând atât dezvoltarea fetală și mamară, cât și metabolismul glucidic, având ușor efect diabetogen.

La nivelul placentei s-au mai pus în evidență o serie de secreții hormonale:

– *tirotropina placentară*, cu MR de 30 000, care explică dezvoltarea în volum a tiroidei pe parcursul sarcinii;

– *proopiomelanocortinul*, precursor pentru b-lipoproteină și ACTH la nivelul adenohipofizei, iar în lobul intermediar hipofizar precursor pentru MSH, gamma-lipoproteină și b-endorfină. Acest peptid a fost evidențiat în extractul de placentă sau în culturi de țesut placentar, alături de o altă serie de peptide hipotalamice cu rol de stimulatori adenohipofizari (gonadoliberine, somatoliberine, CRH, TRH etc.);

– receptori pentru factori de creștere polipeptidici (EGF, IGF, VIP, SRA etc.);

– factori eicosanoizi (PGE, PGF etc.).

15.3.2. LICHIDUL AMNIOTIC

În mod normal, lichidul amniotic are un volum de 500–1 000 ml, iar studii recente cu izotopi radioactivi au evidențiat înlocuirea totală a apei din acest mediu la 3 ore și a electroliților la 15 ore (Na^+, K^+).

Lichidul amniotic poate fi considerat ca o expansiune a lichidului extracelular al fătului, în special pentru primele luni de sarcină, datorită compoziţiei sale asigurate prin mecanismul de ultrafiltrare al plasmei. Acest lichid are un important rol trofic datorită conţinutului său în substanţe minerale şi în proteine, alături de rolul antimicrobian şi bacteriostatic asupra bacilului coli, Klebsiellei, stafilococului auriu, Candidei etc. Totodată, lichidul amniotic protejează produsul de concepţie de lovituri, striviri, iar conţinutul său în catecolamine şi prostaglandine participă la declanşarea naşterii.

15.3.3. RĂSPUNSUL ORGANISMULUI MATERN ÎN PERIOADA GESTAŢIEI

Modificări importante ale funcţiei organismului femeii gravide asigură menţinerea şi dezvoltarea produsului de concepţie în cavitatea uterină.

Secreţiile placentare vor influenţa în mare măsură restul glandelor endocrine ale mamei, determinând o creştere în dimensiuni cu aproximativ 50% a adenohipofizei în timpul sarcinii şi o intensificare a producţiei de STH, TSH, ACTH.

În acelaşi timp este inhibată secreţia de FSH şi LH, ca urmare a reacţiei de tip *feed-back* între aceştia şi secreţia progesteronică şi estrogenică placentară. Glucocorticoizii prezintă o secreţie moderat crescută în organismul femeii gravide, mobilizând aminoacizii din ţesuturile acesteia, în vederea utilizării lor în sintezele tisulare ale fătului. Spre sfârşitul perioadei de gestaţie, aldosteronul se secretă în cantităţi de 2–3 ori mai mari, care, alături de estrogeni, vor reţine mai mult Na^+ la nivelul tubilor renali şi secundar apa, cu tendinţă la edem.

Secreţia în exces a TSH la femeia gravidă va duce la stimularea sintezei de tiroxină. Glanda tiroidă creşte în volum cu aproximativ 50% faţă de perioada de negravidă.

S-a constatat, de asemenea, şi o creştere în volum a glandelor paratiroide, cu stimularea secreţiei de parathormon (PTH), în special la gravidele care nu primesc suficient Ca^{2+} prin alimentaţie. Secreţia în exces a PTH va reabsorbi mai intens Ca^{2+} din ţesutul osos al mamei, va creşte reabsorbţia renală şi intestinală a acestui ion, cu scopul menţinerii unui nivel crescut al calcemiei, necesar transferului de calciu la făt în vederea edificării scheletului. Secreţia de PTH se va menţine crescută şi în perioada de lactaţie. Atât placenta, cât şi corpul galben constituie locul de sinteză a unui alt factor hormonal – *relaxin* (polipeptid cu Mr de 9 000), implicat atât în relaxarea ligamentelor pelvine şi a simfizei pubiene în timpul naşterii, cât şi în relaxarea colului uterin din aceeaşi perioadă. Se discută, de asemenea, rolul său alături de progesteron în inhibarea motilităţii uterului gravid.

În domeniul sistemului cardio-vascular se constată o reducere a rezistenţei periferice şi o creştere a întoarcerii venoase spre inimă, având drept urmare o înmulţire a şunturilor arterio-venoase şi o creştere a debitului cardiac cu peste 30–40% faţă de normal, în special la a 27-a săptămână de gestaţie, după care, în ultimele 8 săptămâni, ajunge din nou la valorile perioadei de negravidă.

Sub influenţa estrogenilor şi a aldosteronului secretat în exces cresc volumul fluidelor extracelulare şi, implicit, volumul sanguin cu peste 35% în a doua parte a sarcinii, ceea ce explică reducerea hematocritului prin hemodiluţie. Spre sfârşitul sarcinii, măduva osoasă devine mai activă pentru eritropoieză şi concentraţia sângelui atinge valorile normale.

În ultima perioadă a sarcinii, organismul matern are în circulaţia generală un plus de 1–2 litri de sânge, din care va pierde 1/4 în momentul naşterii.

Respiraţia organismului femeii gravide se intensifică pe toată perioada gestaţiei, în special în ultimul trimestru, datorită creşterii metabolismului bazal şi, deci, a consumului de O_2, cu formare în exces de CO_2. Oxigenul utilizat de gravidă în ultimele săptămâni de gestaţie creşte cu peste 20% faţă de normal, ceea ce va determina creşterea debitului ventilator datorită sensibilităţii mai mari a centrilor nervoşi respiratori faţă de CO_2, realizată de progesteron. Ca urmare, debitul ventilator poate creşte cu 40–50% faţă de normal în ultima săptămână de gestaţie, în timp ce presiunea parţială a CO_2 arterial va fi mai scăzută.

Pentru a fi asigurată o ventilaţie corespunzătoare, va creşte frecvenţa respiratorie, deoarece volumul curent va scădea prin expansiunile tot mai reduse ale diafragmului, pe măsura dezvoltării uterului.

Datorită acumulării crescute a produşilor de catabolism atât ai organismului matern suprasolicitat metabolic în perioada gestaţiei, cât şi ai celor proveniţi de la făt, rinichiul mamei îşi va intensifica activitatea.

Va creşte, astfel, reabsorbţia tubulară de Na^+, Cl^- şi apă sub influenţa hormonilor steroizi secretaţi în exces atât de corticosuprarenală, cât şi de placentă. Filtrarea glomerulară este, de asemenea, stimulată, cu scopul eliminării compensatorii a apei şi electroliţilor.

Datorită efectului relaxant pentru fibrele musculaturii ureterale a progesteronului şi a relaxinului, la femeia gravidă se întâlneşte o dilatare moderată şi a ureterelor, la care participă şi compresiunea lor de către uterul gravid, care împiedică pasajul corect al urinei de la rinichi spre vezica urinară. În asemenea cazuri se pot asocia infecţii rebele datorită stazei ureterale.

În ultima parte a perioadei de gestaţie, metabolismul bazal creşte cu 15–20% prin intervenţia hormonilor tiroidieni, corticosuprarenali şi sexuali secretaţi în cantitate mai mare decât la femeia negravidă.

Acoperirea nevoilor energetice din această perioadă se realizează pe seama unui aport alimentar crescut, produs de un apetit mai pronunţat.

În perioada edificării noului organism cresc nevoile în proteine, glucide, lipide, în vitamine şi săruri minerale, care, dacă nu se aduc în cantităţi suficiente fătului, pot realiza deficienţe în dezvoltarea somatică şi nervoasă. Datorită unui aport suficient de material energetic şi nutritiv, în ultimele două luni de sarcină fătul îşi dublează greutatea.

Pentru formarea sângelui, fătul are nevoie în medie de 375 mg Fe, iar organismul mamei necesită în plus încă 600 mg Fe pentru formarea cantităţii de sânge suplimentar (1–2 l).

Dieta săracă în fier poate produce atât anemia mamei, cât şi a fătului. O parte din aceste substanţe organice şi anorganice sunt stocate pe parcursul sarcinii la nivelul placentei, de unde se vor elibera în circulaţia fătului în ultima perioadă a sarcinii, când nevoile metabolice ale acestuia sunt atât de mari. Prezenţa vitaminei K în cantitate suficientă la mamă este absolut obligatorie pentru sinteza la făt a protrombinei, cu scopul prevenirii hemoragiilor cerebrale din timpul naşterii.

Ca urmare a unei alimentaţii corespunzătoare şi a secreţiilor endocrine amplificate, greutatea corporală a femeii gravide creşte cu peste 10 kg, în special în ultimul trimestru de sarcină. Din acest surplus ponderal, peste 3 kg se datoresc fătului şi 1,8 kg lichidului amniotic, placentei şi membranelor fetale. Sunt situaţii rare, când surplusul ponderal al gravidei poate depăşi 30 kg printr-un depozit anormal de grăsime la nivel subcutanat.

15.4. PARTICULARITĂŢI FUNCŢIONALE ALE PERIOADEI FETALE ŞI NEONATALE

După nidare, oul continuă să se dezvolte pe parcursul celor 40 de săptămâni de gestaţie, fiindu-i asigurate toate condiţiile de către noul organ format în uterul matern – placenta. Pe măsura progresării sarcinii, produsul de concepţie creşte în lungime paralel cu vârsta, încât, dacă la 12 săptămâni lungimea fătului este de aproximativ 10 cm şi la 20 săptămâni de aproximativ 25 cm, la sfârşitul gestaţiei atinge în medie 53 cm (fig. 15.5).

În prima lună de gestaţie, greutatea fătului aproape nu se modifică, iar la cinci luni şi jumătate va fi de 450 g. Greutatea fetală creşte progresiv, având o valoare de 1,260 kg la 8 luni, iar la naştere greutatea este de 3,200 kg, cu variaţii între 2 şi 4,5 kg. După o lună de la fertilizare, inima produsului de concepţie prezintă ritm de contracţie, cu o frecvenţă de aproximativ 65 de bătăi/minut, care va ajunge la 140 de bătăi pe minut înainte de naştere. Din a 3-a săptămână de gestaţie, straturile mezoteliale placentare vor forma celulele roşii nucleate, iar,

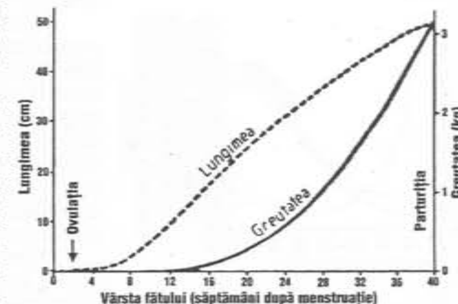


Fig. 15.5. Relaţia lungime-greutate la făt.

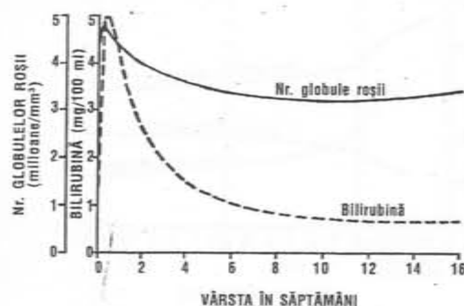


Fig.15.6. Valoarea bilirubinemiei și a globulelor roșii la făt.

după a 4-a săptămână, țesutul mezenchimal fetal și cel endotelial vascular fetal vor forma celule roșii anucleate. Ficatul își manifestă funcția hematoformatoare din a 6-a săptămână de gestație, în timp ce splina și restul țesutului limfatic vor forma celule sanguine abia după 3 luni, în același timp cu măduva osoasă, care va prelua progresiv spre sfârșitul sarcinii funcția hematoformatoare a fătului, iar zonele extramedulare vor pierde progresiv această funcție.

Hemoglobina conținută în sângele fătului, denumită și hemoglobina fetală, se deosebește totalmente de cea a adultului privind calitățile sale de transportor de gaze la nivelul sângelui. Față de hemoglobina adultului, cea fetală are posibilitatea să fixeze O_2 la presiuni parțiale mult mai mici și să poată transporta cu 30% mai mult O_2.

La nou-născut, numărul globulelor roșii este de 5,7 milioane/mm³ datorită unui grad de hipoxie din timpul perioadei fetale, constatându-se apoi o reducere până la 3,25 milioane/mm³ în săptămânile a 8-a – a 10-a postnatal, cu o revenire la valorile inițiale abia după 2–3 luni de viață extrauterină.

Globulele albe ale nou-născutului sunt în număr de aproximativ 25 000/mm³, mai multe de cinci ori față de valorile adultului normal.

În primele trei zile după naștere, concentrația bilirubinei plasmatice este de 5 mg/100 ml, în loc de 1 mg/100 ml – valoare care se reduce progresiv pe măsură ce ficatul nou-născutului va fi capabil să conjuge acest pigment cu acidul glucuronic pentru a-l elimina prin bilă (fig. 15.6).

Hiperbilirubinemia nou-născutului este fiziologică și se manifestă prin colorația în galben a tegumentelor și, în special, a sclerelor acestuia. În incompatibilitatea de Rh, când tatăl este Rh pozitiv, deci și fătul, iar mama Rh negativă, anticorpii anti-Rh de origine maternă vor hemoliza intens globulele roșii ale fătului și nou-născutului, cu formarea unei prea mari cantități de bilirubină și hipercolorația tegumentelor nou-născutului. De asemenea, în aceleași condiții, în circulația periferică a nou-născutului nu mai apar hematii adulte, acestea rămânând în stadiul de eritroblast (eritroblastoza nou-născutului), nu vor putea asigura transportul gazelor în condiții fiziologice. La nou-născut se constată, de asemenea, o reducere în plasmă a factorului VIII și a protrombinei, deoarece, prin lipsa unei flore microbiene adecvate din colon, nu se sintetizează suficientă vitamina K, apărând tendința la hemoragii a nou-născutului.

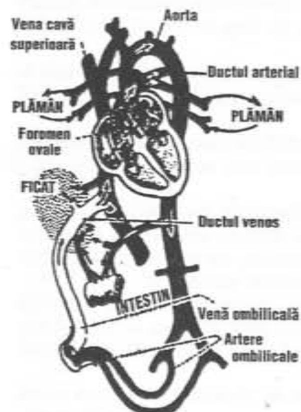


Fig. 15.7. Circulația fetală.

Imediat după naștere se impun unele ajustări ale circulației sângelui pentru a asigura hematoza la nivelul plămânului sau fluxul sanguin necesar funcțiilor ficatului.

Circulația fetală are particularitățile ei total deosebite față de adult, pentru că în perioada intrauterină plămânul nu este practic în funcțiune, iar ficatul are funcții metabolice reduse. Placenta, în schimb, este foarte bine irigată, ceea ce obligă cordul fetal să trimită la acest nivel o cantitate suficientă de sânge.

Sângele care se întoarce de la placentă se varsă în ductul venos și în cantitate mică ajunge și la ficat (fig. 15.7).

Ajuns în atriul drept prin vena cavă inferioară, sângele va trece direct și în cel stâng, prin foramen ovale. După oxigenare, sângele venit de la placentă ajunge în compartimentele stângi ale inimii și din ventriculul stâng ajunge în vasele capului și ale membrelor inferioare.

Sângele ce provine din extremitatea cefalică a fătului ajunge prin vena cavă superioară în atriul drept și, de aici, în ventriculul drept, care-l va trimite prin artera pulmonară, de unde va ajunge în aorta descendentă, prin canalul arterial, iar apoi la placentă, prin cele două artere ombilicale, pentru oxigenare.

Din întreaga cantitate de sânge a fătului, doar 55% trec prin placentă, iar restul, de 45%, trece prin zona periferică a organismului fetal.

Plămânii primesc doar 12% din întreaga masă de sânge în timpul perioadei fetale, iar după naștere acest procent crește de 3–4 ori.

La naștere scade foarte mult fluxul de sânge al placentei, motiv pentru care se constată o presiune mult crescută în aortă, în ventriculul și atriul stâng. În același timp se constată o dublare a valorii rezistenței vasculare periferice.

Ca rezultat al distensiei pulmonare, după naștere scade rezistența vasculară pulmonară. În timpul vieții fetale, condițiile de hipercapnie și hipoxie create în plămân vor duce la o vasoconstricție pronunțată a vaselor pulmonare, iar, după naștere, când prin ventilație pulmonară se elimină CO_2 și crește aportul de O_2, apare o evidentă vasodilatație, cu reducerea presiunii în artera pulmonară, în ventriculul drept și atriul drept.

Din cele relatate, reținem faptul că presiunea sângelui în atriul drept este redusă, spre deosebire de cea din atriul stâng, unde este crescută, obligând sângele din atriul stâng să treacă spre cel drept prin foramen ovale. Membrana acestui orificiu va fi însă alipită septului interatrial și comunicarea dintre atrii se va închide. Într-un procentaj mic, acest orificiu interatrial poate să rămână neînchis toată viața, cu repercusiuni circulatorii. Același fenomen al diferenței de presiune sanguină dintre aortă și artera pulmonară (presiune mare în aortă, mică în pulmonară) va duce la închiderea și a canalului arterial. În primele cinci ore după naștere, când canalul este permeabil, sângele va curge dinspre aortă spre pulmonară exact invers ca în viața fetală. Ca urmare a acestui fapt, se constată o constricție puternică a fibrelor musculare din peretele canalului arterial și, în cel mult 1–8 zile, este blocat fluxul sanguin dinspre aortă spre pulmonară, iar, după 1–2 luni, acest canal se fibrozează.

Este vorba, deci, mai întâi de o închidere funcțională a canalului arterial și apoi de una anatomică, impusă de necesitățile funcționale ale nou-născutului.

Dacă în perioada de făt presiunea parțială a O_2 sângelui din canalul arterial este doar de 15 mmHg, aceasta va crește până la 100 mmHg după 5–6 ore postnatal, ceea ce explică într-o oarecare măsură și tendința la constricție a fibrelor musculare netede din canalul arterial. Persistența canalului arterial va crea mari dereglări funcționale în circulația sanguină a nou-născutului și, de aceea, se impune închiderea sa chirurgical.

Sângele venei ombilicale se varsă direct în vena cavă inferioară, ajungând într-o mică cantitate și la ficat. La 1–3 ore după naștere, peretele muscular al ductului venos se contractă puternic, nemaipermițând trecerea sângelui la nivelul său. Ca urmare, va crește presiunea venei porte de la 0 mmHg la 6–10 mmHg și se va permite intrarea sângelui în sinusurile lobulilor hepatici, cu asigurarea unei circulații funcționale a ficatului.

Volumul sanguin al nou-născutului are o valoare de 300 ml imediat după naștere, la care se adaugă 75 ml proveniți din cordonul ombilical și aproximativ încă 250–300 ml de proveniență extravasculară.

Debitul cardiac al nou-născutului este de aproximativ 550 ml/minut, fiind de 2 ori mai mare ca la adult, comparativ cu masa corporală. Sunt situații în care pierderile masive de sânge la nivel placentar, din timpul nașterii sau prenatal, să reducă evident debitul cardiac la nou-născut.

În prima zi de viață extrauterină, presiunea arterială a nou-născutului are o valoare medie de 70 mmHg/50 mmHg, iar în următoarele luni aceste valori vor fi de 90 mmHg/60 mmHg, crescând progresiv an de an și atingând valorile adultului doar în perioada adolescenței.

Rinichiul fetal are un rol secundar în timpul vieții intrauterine comparativ cu cel al mamei sau al placentei, care menține echilibrul hidroelectrolitic al fătului pe tot parcursul gestației. După naștere, rinichiul nou-născutului va dobândi performanțe fiziologice din ce în ce mai mari, având un rol predominant în homeostazia organismului, totuși neatingând valorile de la adult.

Prezența la nou-născut a unei concentrații mai crescute în plasmă a unor hormoni reglează fluxul sanguin renal și debitul filtrării glomerulare, cum este cazul prostaglandinelor. Din punct de vedere funcțional, rinichiul nou-născutului se deosebește de cel al copilului mare sau al adultului. La naștere,

rinichii reprezintă un procentaj mare din greutatea corpului. Față de adult, diametrul glomerulilor este de două ori mai redus, iar membrana bazală a capilarelor mai subțire. La naștere sunt deja formați aproape toți nefronii. Concentrația urinei în primele 2–3 zile după naștere este de 600 mOsm/l, iar după 14 zile de 1 400 mOsm/l.

Debitul urinar diferă de la primele zile postnatal către sfârșitul primei luni de viață extrauterină. În primele 48 de ore, nou-născutul poate să nu formeze urină, după cum în prima zi poate urina 15–20 ml, pentru ca, în a 12-a zi, volumul urinar să atingă deja 227 ml. Debitul filtrării glomerulare are o valoare de 0,4–4,8 ml/minut în primele 5 ore după naștere, de 17,9 ml/min după 2–3 zile și de 30 ml/min pentru restul periodei neonatale.

Dacă se infuzează nou-născutului soluție de glucoza 5% în primele cinci ore după naștere, se constată o creștere a debitului urinar – fenomen observat și la prematuri. Bineînțeles că și la nou-născut debitul urinar va depinde de hormonii vasoconstrictori formați în organismul său, cât și de cei ajunși pe cale placentară de la mamă, după cum și valoarea presiunii sângelui ce irigă glomerulii renali are o deosebită importanță.

Față de adult, urina nou-născutului este mai diluată, având concentrația de cel mult 700 mOsm/l în primele zile, pentru că proteinele plasmatice se află în procentaj redus, iar formarea ADH este total insuficientă. Sodiul este eliminat prin urina nou-născutului, deoarece în această perioadă activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron este mult scăzută, iar reabsorbția sodică tubulară încă insuficientă, după cum se constată și o limitare a activității pompei Na^+, K^+-ATPază.

Acest fapt explică de ce în urina tubului distal a nou-născutului și a copilului mic crește concentrația Na^+, K^+ și Cl^-, necesitând administrarea unei cantități zilnice de 2–4 mEq Na^+, K^+, Cl^-/kg.

Valoarea calciului total și ionizat din serul nou-născutului la termen este mai mare ca la adult, scade în primele 4 zile postnatal și apoi atinge valorile adultului, în timp ce concentrația serică a magneziului este identică cu cea de la adult.

Nivelul seric al fosfaților este de 6,55 mg/l în primele 24 de ore, de 8 mg/l în primele două săptămâni și de 5,75 mg/l la o lună, valori identice cu cele de la prematuri.

Hormonul paratiroidian este pus în evidență în plasma nou-născutului după 48 de ore de la naștere, deși în sângele cordonului ombilical acest hormon nu apare.

Calcitonina este crescută în plasma nou-născutului, în special la copiii prematuri.

Fosfataza alcalină serică are valoarea de 35–105 U/l la naștere și de 70–250 U/l după prima lună, în timp ce produșii de metabolism ai vitaminei D_3 [25 OHD_3 și 1,25 $(OH)_2D_3$] au valorile adultului.

Acidifierea urinei este evidentă după primele două săptămâni de viață extrauterină a nou-născutului la termen și după 4 săptămâni la cei imaturi, denotând funcția excretorie a tubilor renali pentru ionii de hidrogen. Reabsorbția bicarbonaților se realizează ca la adult, începând cu prima săptămână de viață extrauterină.

Pentru echilibrul acido-bazic trebuie menționată presiunea parțială a CO_2 în sângele nou-născutului la termen ca fiind de 33,5 mmHg după 2–3 săptămâni de la naștere, comparativ cu a adultului, care este de 39 mmHg, în timp ce concentrația totală a CO_2 este de 21,21 mmol/l la nou-născut și de 25 mmol/l la adult.

Copiii nou-născuți pierd multă apă prin evaporare, cu atât mai multă, cu cât copilul este plasat în condiții de mediu cu temperatură ridicată și fără umiditate. Pierderile urinare și fecale de apă sunt de aproximativ 80 ml/kg/zi după zilele a 5-a, a 7-a. Eliminarea prin urină a unei cantități mari de ioni, cât și reabsorbția insuficientă a apei alături de pierderea acesteia și pe cale cutanată expun nou-născutul la virarea pH-ului spre acidoză și deshidratare. De altfel, metabolismul nou-născutului este de aproximativ două ori mai mare decât al adultului, în funcție de greutatea corporală, având o tendință la acidoză datorită imperfecțiunii sistemelor biologice și chimice de tamponare a excesului acid rezultat din oxidațiile celulare.

Rinichiul – principalul organ implicat în eliminarea ionilor de hidrogen din organism, este încă imperfect la naștere și abia la sfârșitul primei luni de viață extrauterină își capătă unele performanțe funcționale. De aceea osmolaritatea urinei nou-născutului este atât de mică, lipsind capacitatea de concentrare a tubilor uriniferi. Față de osmolaritatea plasmei, urina nou-născutului este concentrată doar de 1,5 ori față de 4 ori la adult.

La naștere, organismul conține apă într-un procentaj de peste 70%, comparativ cu adultul, la care apa reprezintă doar 58% din greutatea corporală (fig. 15.8).

Față de adult, la care predomină apa în spațiul intracelular, la nou-născut este evident sectorul extracelular și, pe măsura creșterii celulelor, raportul se inversează.

Sodiul total și clorurile sunt mai crescute la nou-născut ca la adult, comparativ cu greutatea corporală, dar potasiul, magneziul și fosfații sunt mai reduși.



Fig. 15.8. Valoarea lichidelor intra- și extracelular, comparativ cu a apei totale la făt și postnatal.

Respirația în timpul vieții fetale practic nu se manifestă, deși către sfârșitul lunii a treia de gestație mișcările respiratorii se pun în evidență, fiind determinate fie de unii stimuli tactili, fie de asfixie. Aceste mișcări respiratorii sunt totuși inhibate de prezența la nivelul alveolelor a unei anumite secreții, cât și de compoziția chimică a plasmei, care nu constituie încă un factor stimulator pentru centrii bulbari. În acest mod se evită pătrunderea la nivelul plămânului fetal a unei cantități de lichid amniotic și meconiu rezultat din secrețiile gastro-intestinale ale acestuia.

După ligaturarea cordonului ombilical, placenta nu mai asigură oxigenarea nou-născutului și eliminarea CO_2 rezultat în organismul acestuia din metabolismul tisular. Ca urmare, în sângele nou-născutului se acumulează CO_2, care va constitui factor de stimulare a centrului inspirator bulbar, cu declanșarea primei respirații. La acest fapt mai contribuie excitațiile transmise centrului bulbar și de la exteroceptorii cutanați, prin manevrarea nou-născutului de către personalul medical, cât și de temperatura mediului ambiant, care este inferioară celei intrauterine.

Dacă prima respirație nu apare, hipoxia și hipercapnia care devin tot mai pronunțate vor constitui stimuli suplimentari pentru centrii respiratori, ducând la apariția primului inspir. Sunt situații în care este deprimat centrul respirator bulbar al nou-născutului de către o doză prea mare de anestezic administrată gravidei în momentul nașterii, ceea ce întârzie apariția mișcărilor respiratorii, ca și în cazul prelungirii timpului de expulzie fetală, când se instalează un grad pronunțat de hipoxie. Diverse grade de hemoragii cerebrale posttraumatism obstetrical pot afecta, de asemenea, funcția centrilor respiratori din bulb.

Rezistența la hipoxie este mult mai mare la nou-născut decât la adult. Insuficiența respiratorie produsă de blocarea respirației timp de 4–5 minute la adult poate produce moarte, în timp ce nou-născutul rezistă la hipoxie 15 minute.

După naștere, dacă timp de 10 minute nu s-a inițiat respirația, pot apărea modificări funcționale la nivelul diverselor regiuni cerebrale (talamus, coliculii cvadrigemeni inferiori, nucleii motori corticali și medulari), cu repercusiuni funcționale grave pentru viața nou-născutului.

La naștere, alveolele pulmonare sunt lipite datorită prezenței la nivelul lor a unui strat de lipide, cu o tensiune mare superficială, încât, pentru a deschide alveolele pulmonare, este necesar să acționeze o presiune negativă de aproximativ 25 mmHg.

Surfactantul secretat din lunile 1 – a 3-a de gestație, de către anumite celule ale epiteliului alveolar, are proprietatea să reducă tensiunea superficială a lichidului alveolar și să permită deschiderea alveolelor. De altfel, pe tot parcursul vieții, surfactantul menține alveolele uscate și deschise, iar insuficiența secretorie a acestei lipoproteine produce colapsul pulmonar și imposibilitatea expansiunii plămânilor.

Surfactantul – în strat monomolecular – se găsește interpus între aerul alveolar și stratul de lichid din alveole, realizând o tensiune superficială cu o valoare mult mai mică decât dacă ar exista în contact aer-apă. La imaturi, secreția surfactantului este mult redusă, ceea ce explică decesul frecvent al acestora, imediat după naștere, prin insuficiență respiratorie.

Prima respirație realizează în spațiul intrapleural o presiune negativă de 50 mmHg, ca urmare a unui travaliu efectuat de musculatura inspiratorie. Plămânii nu se destind decât la o presiune negativă de 39 mmHg, iar, la –50 mmHg, în plămân intră aproximativ 40 ml aer.

În expir sè realizează o presiune pozitivă, probabil dată de rezistența vâscoasă a lichidului bronșiolar. În următoarele 40 de minute după naștere, respirațiile se normalizează, având o frecvență de 38–40/min și un volum curent de 15–16 ml. În acest fel se realizează un debit ventilator de 640 ml/min, mai mare de două ori, în funcție de greutatea corporală, decât la adult, în timp ce capacitatea funcțională reziduală a nou-născutului are o valoare doar la jumătate față de a adultului.

Datorită lumenului redus al căilor respiratorii, rezistența la flux este mare la nou-născut, iar complianța pulmonară – care exprimă raportul dintre volum și presiunea pulmonară – este scăzută (la adult, complianța are valoarea de 0,13 l pentru presiunea de 1 cm apă); când presiunea alveolară crește cu 1 cm apă, plămânii vor primi 130 ml aer.

Tractul gastro-intestinal prezintă, de asemenea, unele particularități la făt și nou-născut față de copilul mare sau adult. Încă din a 9-a săptămână de gestație, sunt puse în evidență vilozitățile intestinale, mai întâi disparate, iar după a 14-a săptămână se găsesc pe tot intestinul subțire. Din a 10-a, a 12-a săptămână sunt evidențiate și criptele lui Lieberkühn. Microvilii de pe enterocite apar după a 8-a, a 10-a săptămână, denotând potența absorbantă a acestora. În aceeași perioadă, în colon apar plexurile Meissner și Auerbach, iar, după 6 luni, distribuția normală a celulelor ganglionare este o realitate. Către sfârșitul gestației, fătul va ingera aproximativ 500 ml pe zi de lichid amniotic, ceea ce probabil are rol stimulant asupra dezvoltării activității enzimelor digestive.

Fenomenele motorii digestive au fost mai puțin studiate atât la făt, cât și la nou-născut. Se știe că deglutiția se manifestă din a 16-a, a 17-a săptămână, și că fătul ingurgitează 2–7 ml de lichid amniotic în 24 de ore începând de la această vârstă, cantitate care va crește progresiv, pe măsura dezvoltării sarcinii, ajungând la 500 ml pe zi imediat înaintea nașterii.

În lichidul amniotic, fătul elimină și meconiul rezultat din secrețiile proprii ale celulelor tractului digestiv, cât și din resturile neabsorbite ale lichidului amniotic ingerat. Hipoxia intensifică procesul de formare a meconiului.

La prematuri, reflexul deglutiției este mai puțin evident și, de aceea, pentru nutriția lor se utilizează gavajul. Abia după a 34-a săptămână de gestație suptul și deglutiția sunt perfectate, iar, în cazul unei neconcordanțe între aceste două acte motorii, asociată cu apnee, poate apărea refluxul gastro-esofagian, cu inundarea căilor respiratorii și asfixie.

Din a 12-a – a 14-a săptămână, se pune în evidență activitatea dizaharidazelor, care se perfectează progresiv spre a 24-a săptămână de gestație. După 30 de săptămâni s-a constatat și activitatea lactazei, care devine tot mai evidentă postnatal; nou-născuții care nu conțin această enzimă în sucurile digestive prezintă intoleranță la lactoză.

După a 16-a săptămână în lichidul amniotic s-a pus în evidență și amilaza pancreatică, deși activitatea acestei enzime crește după a 22-a săptămână de viață intrauterină. Amilaza pancreatică nu este prea activă nici după naștere, motiv pentru care nou-născutul nu poate absorbi decât dizaharidele pe care le ingeră ca atare sau ca monozaharide.

Fenomenul de absorbție la nivelul intestinului fetal și al nou-născutului se manifestă, de asemenea, diferențiat față de adult, ținând cont de prezența unor imaturități funcționale.

Astfel, glucoza se absoarbe într-un procentaj mic. După vârsta de 1 an, transportul maxim de glucoză la nivelul intestinului subțire este de 5,8 mmol, în timp ce la adult are valoarea de 20 mmol sau chiar mai mult. La imaturi se constată o malabsorbție a hidrocarbonatelor, explicând deficitul de substrat energetic al acestora. Absorbția proteinelor se realizează la făt probabil fără ca acestea să fie degradate, prin procesul de pinocitoză, iar aminoacizii sunt transportați ca atare – probabil prin procese active, ca și la adult. Nou-născutul este capabil să-și sintetizeze proteine, astfel încât, cu o dietă adecvată, mai mult de 90% din aminoacizii ingerați vor fi utilizați pentru edificarea proteinelor proprii.

Peptidazele pancreatice și intestinale sunt adecvate pentru digestia nou-născutului, având o activitate mult mai slabă la imaturi.

Începând din a 12-a săptămână de gestație, lipidele sunt absorbite prin mucoasa intestinală a fătului, punându-se în evidență lipaza din a 16-a, a 18-a săptămână, cu o activitate maximă după săptămâna a 28-a. După naștere, activitatea lipazică crește progresiv până în jurul vârstei de 9 luni, permițând o bună degradare a lipidelor ingerate de către nou-născut și o bună absorbție. Se cunosc mai puține date despre lipaza linguală formată în zona bazei limbii, care ajută în mare măsură la digestia grăsimilor de către nou-născut.

La prematur, absorbția lipidelor în intestin este redusă, pentru că la aceștia și sinteza sărurilor biliare este scăzută. Sărurile biliare la nou-născut se găsesc în cantitate suficientă pentru a favoriza absorbția grăsimilor în prealabil emulsionate. Steroizii și fenobarbitalul administrat în cantități mari la gravidă vor crește concentrația sărurilor biliare la copil.

Funcțiile ficatului sunt încă imperfecte la nou-născut. Incapacitatea metabolică a ficatului este relevată de o hipoproteinemie (1 g/dl) și hipoglicemie (30–40 mg/dl) evidentă. Sinteza de glicogen în ficat se pune în evidență începând cu a 9-a săptămână de gestație, iar funcția glicogenopexică a ficatului apare spre a 40-a săptămână. După naștere se eliberează 90% din glicogenul hepatic al nou-născutului, pentru a face față nevoilor energetice în lipsa glucozei de la mamă, în urma ligaturării cordonului ombilical.

Refacerea depozitului de glicogen hepatic se realizează abia în a 2-a săptămână de viață extrauterină, cu condiția unui aport exogen suficient în hidrocarbonate.

Sinteza glucidelor din glicerolul din lipide și din proteine (gluconeogeneza) la nivel hepatic se realizează într-o proporție mică la nou-născut, explicând hipoglicemia. Capacitatea celulei hepatice de a conjuga bilirubina cu acidul glucuronic este redusă, motiv pentru care bilirubina va fi eliminată în cantități prea mari în primele zile după naștere.

Deficiența ficatului în sinteza factorilor coagulării sângelui este evidențiată la nou-născut prin apariția riscului microhemoragiilor postnatale.

Dacă mucoasa intestinală este alterată morfologic și funcțional, bacteriile, virusurile, endo- și exotoxinele ajunse în tractul digestiv al nou-născutului pot trece în circulația generală, producând diverse îmbolnăviri.

Laptele matern conține nu numai anticorpi, dar și leucocite și o serie întreagă de alte substanțe care vor interfera cu flora bacteriană ce colonizează intestinul nou-născutlui, prevenind pătrunderea antigenelor în organism.

Metabolismul bazal al nou-născutului este mai crescut de două ori față de adult, ceea ce explică reducerea în greutate cu 5–10% sau cu 20% a acestuia în primele 2–3 zile după naștere.

Suprafața corporală este mult prea mare comparativ cu greutatea nou-născutului, încât și pierderile de căldură vor fi apreciabile. Iată de ce, în primele ore după naștere, se constată o scădere bruscă a temperaturii corporale cu 3–4°C, care apoi revine la valorile inițiale după 7–8 ore, dar suferă mici variații în primele zile de viață extrauterină. Este vorba și despre imperfecțiunea termostatului nervos hipotalamic la nou-născut, care nu poate încă realiza homeostazia termică. La prematuri, hipotermia este mai pronunțată, motiv pentru care aceștia se mențin în incubatoare cu temperatură constantă pentru că nu-și pot regla singuri temperatura optimă supraviețuirii.

La făt, 70% din energia utilizată pentru dezvoltare este acoperită prin oxidarea glucozei ce provine din organismul matern, 5–20% din sinteza lactatului la nivel placentar și 20% din aportul matern de aminoacizi.

Imediat după naștere, producția calorică este de 35–40 kilocalorii/zi, ceea ce impune o sursă corespunzătoare de materiale energogene aduse prin alăptare, gavare sau pe cale parenterală (intravenoasă). În primele ore după naștere, câtul respirator scade de la valoarea 1 la 0,7, ceea ce denotă degradarea lipidelor endogene, deoarece glicogenul hepatic este deja metabolizat. Dacă aportul exogen energetic nu este suficient, apar hipoglicemia, acidoza, insuficiența cardio-respiratorie, hipotermia și moartea nou-născutului.

Funcțiile **sistemului nervos** sunt puse în evidență încă din a 3-a – a 4-a lună de gestație, deși nici după naștere acestea nu sunt perfecte. După primul trimestru de sarcină, reflexele periferice ale fătului sunt prezente, cu o perfectare a lor spre sfârșitul ultimului trimestru. Deși începutul procesului de mielinizare a principalelor tracturi nervoase este pus în evidență încă din primele luni de gestație, mielinizarea completă a tracturilor piramidale se realizează abia după primul an de viață extrauterină, permițând motricitatea voluntară, mersul, controlul cortical al micțiunii și defecației etc.

Imaturitatea funcțională a sistemului nervos este explicată și de imaturitatea anatomică a structurilor nervoase. În primul an de viață, creierul copilului crește mult, iar în al doilea an aproape că nu-și modifică greutatea, având la începutul celui de al treilea an de viață greutatea creierului adultului. De altfel, în această perioadă s-au închis suturile și fontanelele oaselor capului, încât nu este permisă dezvoltarea în continuare a țesutului cerebral.

Vârsta în luni	
12	merge singur
11	stă în picioare
10	se deplasează sprijinit
9	răspunde adecvat la comenzi
8	înțelege cuvintele rostite
7	deplasare târându-se
6	poziție șezând
5	rostogolire
4	controlul membrelor superioare
3	controlul capului
2	vocalizează
1	zâmbește reflex de sucțiune

Fig. 15.9. Manifestările copilului în primul an de viață.

Comportamentul copilului în primul an de viață este redat în fig. 15.9, care arată progresele psiho-motorii ale acestuia în funcție de dezvoltarea anatomică a sistemului nervos central, constituind criterii de apreciere a stării de sănătate.

Aportul insuficient de substanțe proteice atât în dieta gravidei, cât și a copilului după naștere va duce nu numai la un deficit în dezvoltarea somatică, dar și în cea a sistemului nervos central, cu grave tulburări senzoriale și mentale.

În sfera **endocrină** pot apărea unele modificări care, de cele mai multe ori, reprezintă răspunsul unor tratamente hormonale la femeile gravide sau al unor boli endocrine ale acestora. Dacă hipofiza anterioară a mamei va secreta cantități crescute de tireotrop în timpul sarcinii, copilul se va naște cu un oarecare grad de hipertiroidie sau va manifesta o hipotiroidie temporară dacă mama s-a tratat cu exces de hormoni tiroidieni ori dacă ea prezintă un grad de hipertiroidie.

Copiii nou-născuți din mame diabetice vor prezenta o hipersecreție insulinică, ceea ce le va produce o hipoglicemie până la 20 mg/dl.

Deficiența metabolică a mamei diabetice va induce la făt o dezvoltare necorespunzătoare somatică și nervoasă și un grad înalt de mortalitate intrauterină sau imediat după naștere. Copiii născuți cu semne de hermafroditism sunt proveniți din mame care au primit un tratament cu androgeni în exces sau care au dezvoltat o tumoră secretoare de androgeni în cursul gestației.

Sistemul endocrin la nou-născut este bine dezvoltat comparativ cu rinichiul, ficatul, sistemul nervos central, încât nu se întâlnesc prea des în practica medicală disfuncții endocrine în această perioadă a vieții, decât unele temporare, ce țin de organismul matern.

Necesarul în substanțe minerale și vitamine se asigură la făt de către circulația feto-placentară. Pe parcursul gestației, fătul depozitează în medie 22,5 g de calciu și 13,5 g de fosfor, în special în ultima lună, când aceste elemente sunt absolut necesare pentru creșterea în greutate și pentru osificarea scheletului fetal. Până în luna a 4-a de gestație, scheletul fătului are doar o structură cartilaginoasă, după care urmează impregnarea cu săruri de calciu și apariția țesutului osos dur.

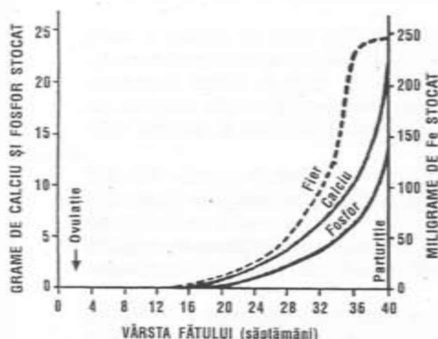


Fig. 15.10. Stocarea fosforului, calciului și fierului în organismul fetal.

Lactația va asigura în continuare un aport suficient și necesar definitivării procesului de osificare a nou-născutului.

Vitamina D nu interesează prea mult creșterea în greutate a fătului, dar este absolut necesară în organismul matern pentru absorbția calciului la nivelul tractului său gastro-intestinal. Această vitamină trece din circulația mamei în cea a fătului și se poate depozita în ficat, de unde va fi utilizată în perioada de nou-născut. Finalizarea osificării necesită după naștere un aport crescut de calciu, furnizat de către laptele matern, dar, pentru a se absorbi în intestin, calciul are nevoie de prezența vitaminei D. Deficitul în această vitamină produce la copil rahitismul, mai evident la prematuri.

Față de calciu și fosfor, fierul este mai repede fixat în organismul fetal (fig. 15.10) începând cu a 3-a săptămână de gestație, când este absolut necesar

sintezei de hemoglobină. Endometrul progestativ fixează, de asemenea, o anumită cantitate de fier, pe care o va ceda celulelor trofoblastului în vederea realizării la făt a eritropoiezei. Restul fierului provenit de la mamă se va fixa în ficat ca depozit (aproximativ 1/3), de unde va fi livrat postnatal în procesul de sinteză continuă a hemoglobinei, pe parcursul următoarelor 4–6 luni de viață, fiind suficient chiar în condițiile în care nou-născutul nu ar primi deloc fier prin alimentație.

În situația în care dieta mamei pe parcursul gestației nu i-a asigurat un aport suficient de fier și, deci, fătul și nou-născutul nu dispun de acest element în depozitul hepatic, în următoarele 2–3 luni de la naștere se instalează o anemie severă.

Ca și la adult, prezența vitaminelor în organismul fetal și al nou-născutului este obligatorie, deoarece, jucând rol de biocatalizatori, vitaminele vor favoriza și vor accelera unele procese metabolice („aminele vieții").

Complexul vitaminelor B este necesar proceselor oxido-reductoare atât de intense la făt și nou-născut, în special vitamina B_{12} și acidul folic, care favorizează creșterea organismului și în special hematopoieza.

Vitamina C condiționează formarea țesuturilor fibroase din organism și ajută la prefigurarea matricei cartilaginoase și apoi osoase a viitorului os. Țesuturile fetale nu depozitează vitamina C, ceea ce impune și la făt și la nou-născut un aport zilnic în această vitamină. Laptele matern va asigura nou-născutului cantitatea necesară de vitamină C pentru procesele oxido-reductoare ale organismului, cât și pentru sinteza structurilor intercelulare, alături de aportul în dietă al acidului ascorbic din sucul de citrice după a 3-a săptămână de viață extrauterină.

Vitamina E este necesară dezvoltării și segmentării oului, deficitul său producând avortul spontan.

Vitamina K ajunsă din circulația maternă la făt va favoriza sinteza protrombinei și a factorului VII al coagulării sângelui la nivelul ficatului fetal. Deficitul de vitamină K realizează la făt și la nou-născut microhemoragii în diferite proporții, favorizate de traumatismul obstetrical. Abia după prima săptămână de viață extrauterină, când se formează flora microbiană în colonul nou-născutului, se inițiază procesul sintezei vitaminei K, în prezența căreia ficatul realizează sintezele amintite.

Ficatul poate fi considerat un fel de „grefă străină", din punct de vedere genetic, în organismul mamei. Fătul și placenta conțin antigene de histocompatibilitate de origine paternă, total străine pentru organismul mamei, care se poate apăra imunologic.

Celulele sincițiului trofoblastic sunt blocate în reacția lor antigenică prin prezența la nivelul lor a unei substanțe ce conține sialomucină, care le acoperă. Această substanță nu permite reacția imunologică între celulele fetale și limfocitele materne.

În cursul sarcinii, *reactivitatea imunologică maternă* scade, dovedită prin faptul că timusul involuează, iar rezistența mamei față de unele infecții este mai redusă. Cercetările *in vitro* au pus în evidență proprietăți imunosupresive ale gonadotrofinei coriale și ale somatomamotrofinei coriale. Se aduce, de asemenea, în discuție prezența unor anticorpi blocanți ce apar în cursul sarcinii și care produc la mamă o hiporeactivitate imunologică.

În situația în care limfocitele materne nu sunt inhibate de către acești anticorpi și trec prin placentă, ar trebui să realizeze un impact imunologic în organismul fătului, mai ales că placenta nu este total impermeabilă față de celulele din sângele mamei. Se cunosc date care atestă faptul că prin placentă trec și celulele fătului către mamă și ale mamei către făt, bineînțeles, în procentaj redus.

Nu apare reacție imunitară în organismul fătului, presupunându-se că secreția de către placentă a unei alfa-sialoglicoproteine (fetuina) are rol imunosupresor la făt și este prezentă în circulația acestuia și după naștere, blocând răspunsul imunologic fetal.

Cercetări mai recente arată că, începând cu săptămânile a 9-a–a 12-a de viață intrauterină, celulele hepatice fetale reacționează totuși la antigene străine. Important este faptul că fătul se naște cu o putere imunitară umorală provenită de la mamă, care-l protejează de agresiunile antigenice în primele 5–6 luni de viață extrauterină.

Folosind markeri genetici, s-a putut demonstra că IgG din sângele cordonului ombilical provine de la mamă și că în primele luni de sarcină pasajul acestei imunoglobuline de la mamă la făt este mult mai lent decât spre sfârșitul gestației. Imunoglobulinele M se găsesc în cantități foarte mici la făt, iar IgA nu s-a pus în evidență. Această imunoglobulină se transmite nou-născutului prin alăptare, apărându-l de infecțiile digestive.

Fătul prezintă o imperfecţiune şi a mecanismelor sale nespecifice imunitare. Astfel, puterea opsonocitofagică a serului fetal este mult scăzută faţă de adult, existând un deficit de IgM, properdină şi C_3 din complement.

După 20 de săptămâni de gestaţie, sistemul imunocompetent poate răspunde la antigenii externi. Deşi celulele sistemului limfoid se înmulţesc în a doua parte a gestaţiei, maturarea sistemului imunitar continuă mult timp postnatal, până la pubertate. Dacă concentraţia IgG atinge valoarea adultului după un an de viaţă, cea a IgA va avea această valoare abia după 8–10 ani.

Către sfârşitul primei luni de viaţă extrauterină, nou-născutul prezintă o reducere la jumătate a concentraţiei gamma-globulinelor serice – suportul anticorpilor, ceea ce va corespunde unei scăderi evidente a apărării imunitare, concentraţie care va reveni la normal abia după 6–20 de luni de viaţă extrauterină.

Anticorpii proveniţi de la mamă, fie prin circulaţia feto-placentară, fie prin colostru sau laptele matern, vor proteja nou-născutul în primele 6 luni de viaţă faţă de o serie de infecţii grave, cum ar fi poliomielita, difteria, variola.

Reacţia alergică la nou-născut se întâlneşte foarte rar. După perioada de nou-născut, odată cu maturizarea capacităţii de sinteză a anticorpilor, pot apărea la copii reacţii alergice, ca eczeme, diverse manifestări gastro-intestinale etc.

15.5. NAŞTEREA

Realizarea expulziei produsului de concepţie este posibilă dacă există o concordanţă fiziologică între mai mulţi factori ce ţin de organismul matern, de placentă şi de făt.

15.5.1. FACTORI DE DECLANŞARE ŞI ÎNTREŢINERE A TRAVALIULUI

Factorii materni. Sunt în primul rând de natură uterină, produşi de dezvoltarea şi creşterea componentelor uterului pe parcursul gestaţiei, înmulţirea aferenţelor senzoriale de la sfera uterină spre formaţiunile nervoase superioare, modificări biochimice în deciduă, pe măsura creşterii vârstei sarcinii, traduse prin eliberarea unor cantităţi mai mari de mediatori chimici (histamină, catecolamine, kinine) sau de prostaglandine, atât în deciduă, cât şi în lichidul amniotic.

Pe parcursul sarcinii, uterul suferă o creştere şi o dezvoltare impresionantă, încât de la lungimea de 6–7 cm evoluează până la 30–35 cm şi de la o capacitate de 4–5 ml ajunge la cea de 5 000 ml.

Miometrul va suferi un proces de hiperplazie şi hipertrofie, atingând în a 4-a lună de gestaţie grosimea de 2 cm, timp în care se înmulţesc şi organitele celulare (mitocondrii, ribozomi, reticul endoplasmatic, aparat Golgi). Spre sfârşitul gestaţiei creşte distensibilitatea uterului, al cărui perete se reduce în grosime, fiind doar de 0,5–1 cm, uterul devenind un organ sferoid.

În componenţa miometrului se găsesc în părţi egale fibre musculare propriu-zise şi ţesut conjunctiv cu fibre colagene şi elastice, pe baza cărora se va dezvolta uterul pe parcursul gestaţiei şi nu va opune o rezistenţă parietală faţă de presiune, dar asigurând echilibru în irigaţia materno-placentară.

Fibrele musculare miometrice se dezvoltă mult pe parcursul sarcinii. De la lungimea de 50–90 mm ajung la cea de 800 mm, şi de la o grosime de 3–4 mm la cea de 10 mm, ducând implicit la acumularea proteinelor contractile şi a materialului energogen necesar contracţiei. Pe măsura dezvoltării celulelor miometriale, creşte mult şi suprafaţa lor, cu înmulţirea şi a receptorilor membranari faţă de histamină, adrenalină şi noradrenalină, bradikinină, oxitocină, cu mari implicaţii în procesul naşterii.

La nivelul regiunii istmico-cervicale predomină fibrele conjunctive şi elastice, fibrele musculare fiind în proporţie doar de 10%, ceea ce explică distensibilitatea mare a acestei zone în momentul travaliului.

Administrarea la şoarece de estrogeni şi relaxină a arătat o reducere a consistenţei colului uterin, prin creşterea conţinutului în apă a sectorului extracelular, ceea ce dovedeşte rolul hormonilor placentari în modificările ţesutului conjunctivo-elastic al colului şi segmentului uterin atât în cursul sarcinii cât şi al naşterii. În perioada de dilataţie a acestei zone au fost puse în evidenţă la microscopul electronic tasări şi îngustări ale fibrelor colagene şi elastice datorită activării colagenazelor şi a proteazelor de la acest nivel, iar în substanţa fundamentală s-a constatat o acumulare de hidroxiprolină, tirozină şi fenilalanină.

Astfel, în cursul sarcinii şi parturiţiei între corpul şi colul uterin sunt manifeste nu numai deosebiri morfologice, dar şi biochimice, care vor explica diferenţa de comportament a acestor zone în perioada de contracţie şi de relaxare.

Factorii extrauterini, implicaţi în mecanismul naşterii, includ modificările organismului matern şi ale relaţiei mamă-placentă, aspecte ale îmbătrânirii placentei şi ale deficitului său nutriţional, modificări ale toleranţei imunologice placentare, diverşi factori neuro-endocrini etc.

Factorii fetali prezintă o deosebită importanţă în declanşarea travaliului. Este vorba despre o serie de secreţii hormonale crescute la făt, în special în ultimul trimestru, cum este cazul TSH şi ACTH.

Corticotropul hipofizar, cât şi secreţia corticoizilor ar explica dezvoltarea funcţiilor plămânului sau ale altor organe în vederea adaptării la viaţa extrauterină, cât şi răspunsul fătului la efortul de expulzie.

Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal pare să aibă un rol deosebit în declanşarea naşterii la specia umană, mai ales că nivelul plasmatic al corticoizilor este mult ridicat înainte şi în timpul travaliului, naşterea putându-se declanşa şi prin injectarea în lichidul amniotic de corticosteroizi; imaturii prezintă, de asemenea, o dezvoltare evidentă a glandelor corticosuprarenale.

Dacă în momentul naşterii se dozează în sângele cordonului ombilical oxitocina şi vasopresina, aceşti doi hormoni se vor găsi în concentraţie mult mai mare în sângele fetal, decât în cel recoltat de la mamă. Acest fapt dovedeşte că în procesul naşterii participă în special oxitocina fetală şi mai puţin cea de provenienţă maternă, eliberată ca răspuns la hipoxia care se instalează în organismul fătului în perioada de expulzie.

Factorii placentari. Placenta – ca organ tranzitoriu – cu o importanţă deosebită respiratorie, nutritivă, endocrină şi excretorie pentru făt, va interveni activ şi în procesul naşterii.

Funcţia endocrină a placentei are o semnificaţie aparte, tradusă prin posibilitatea sintezei unor hormoni proteici şi sterolici, aşa cum am văzut. Din ultima categorie amintim estrogenii şi progesteronul, al căror raport se inversează spre sfârşitul sarcinii faţă de faza iniţială.

Creşterea sintezei de progesteron va determina reducerea excitabilităţii miometrului şi apariţia relaxării uterului, prin intensificarea activităţii beta-receptorilor adrenergici, fenomen întâlnit până în faza de prenaştere.

În momentul declanşării travaliului se inversează raportul secretor estrogeni-progesteron, crescând secreţia estrogenilor şi diminuându-se cea a progesteronului. În acest fel, estrogenii vor stimula alfa-receptorii adrenergici, care vor produce creşterea excitabilităţii şi contractilităţii miometrului. Aceşti hormoni placentari influenţează şi permeabilitatea membranară faţă de ioni, realizând depolarizarea sau hiperpolarizarea acestuia. Progesteronul placentar în concentraţie normală are efect hiperpolarizant, cu reducerea concentraţiei K^+ intracelular şi scăderea potenţialului de membrană până la valoarea de –60 mV, în special în zona de inserţie a placentei.

Blocând transporturile active transmembranare, prin blocarea ATP-azei, se reduce şi fenomenul de cuplare a excitaţiei cu contracţia, încât progesteronul realizează liniştea uterină.

Concentraţia progesteronului în timpul gestaţiei este mare, atât în spaţiul intracelular, cât şi în cel extracelular, deoarece placenta la termen secretă progesteron într-o concentraţie medie de 250 mg/24 h.

În timp ce progesteronul reduce excitabilitatea şi contractilitatea miometrului, prin acţiunea asupra unor receptori specifici, estrogenii secretaţi de placentă, în special spre sfârşitul ultimului trimestru, vor stimula contracţia uterină, producând o creştere a concentraţiei de noradrenalină şi acetilcolină, care vor activa pompele active ionice, ducând la apariţia unui potenţial de acţiune propagabil, declanşator de contracţii.

În declanşarea naşterii intervin, deci, în deplină unitate atât factorii placentari şi fetali, cât şi cei materni, care vor acţiona asupra miometrului pregătit morfologic şi funcţional de către secreţiile endocrine din perioada gestaţiei şi a travaliului (vezi fig. 4.7).

O serie de autori au încercat să explice naşterea prin intervenţia oxitocinei, aducându-se în discuţie o serie de fapte experimentale care susţin ipoteze, dar şi fapte care o infirmă. Pe măsura creşterii sarcinii, uterul gravid devine tot mai receptiv la oxitocină, iar naşterea poate fi declanşată şi prin administrarea

exogenă de oxitocină; dar este, de asemenea, real şi faptul că blocarea eliberării factorilor retrohipofizari nu afectează evident contracţia miometrului.

Studii radioimunologice recente au pus în evidenţă faptul că în cursul travaliului nu apar modificări semnificative ale concentraţiei oxitocinei în sângele şi urina parturientei, după cum femeile cu diabet insipid pot naşte în condiţii normale, deşi eliberarea hormonilor retrohipofizari este total insuficientă.

Oxitocina de origine fetală îşi adaugă efectul celei de origine maternă în vederea realizării unei contracţii eficiente uterine; spre sfârşitul sarcinii s-a pus, de asemenea, în evidenţă şi o reducere marcată a activităţii oxitocinazei – enzimă ce degradează oxitocina.

În ultima vreme se aduce în discuţie intervenţia prostaglandinelor în procesul naşterii, ţinând cont de faptul că, prenatal şi în cursul travaliului, creşte mult concentraţia prostaglandinelor $F_{2\,alfa}$, E_1 şi E_2 în decidua şi în lichidul amniotic. Se consideră că estrogenii stimulează sinteza de ARNm, esenţial în producerea PG sintetazei la nivelul endometrului. Atât prostaglandinele, cât şi oxitocina acţionează specific asupra receptorilor endometriali, stimulând intrarea ionilor de calciu în celulă şi declanşarea contracţiei miometrului (fig. 15.11).

Produsele medicamentoase cu rol antiinflamator, de tipul indometacinei, care scad sinteza de prostaglandine prin blocarea ciclooxigenazei, reduc contractilitatea uterină şi prelungesc naşterea.

Reducerea activităţii unor enzime de inactivare a 5-HT şi noradrenalinei, cum este monoaminoxidaza, ar favoriza iniţierea contracţiei uterine din timpul travaliului, la care se adaugă şi efectul oxitocinei.

Important este şi faptul că spre sfârşitul gestaţiei placenta suferă un proces de îmbătrânire, iar din săptămâna a 38-a de gestaţie creşte mult titrul anticorpilor antitrofoblastici, denotând pierderea capacităţii secretorii a placentei şi a toleranţei imune.

Constatările amintite scot în evidenţă faptul că la declanşarea naşterii participă factori hormonali de origine maternă, placentară şi fetală şi că axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal al fătului se activează spre sfârşitul gestaţiei, eliberând însemnate cantităţi de vasopresină şi oxitocină, alături de corticoizi, care

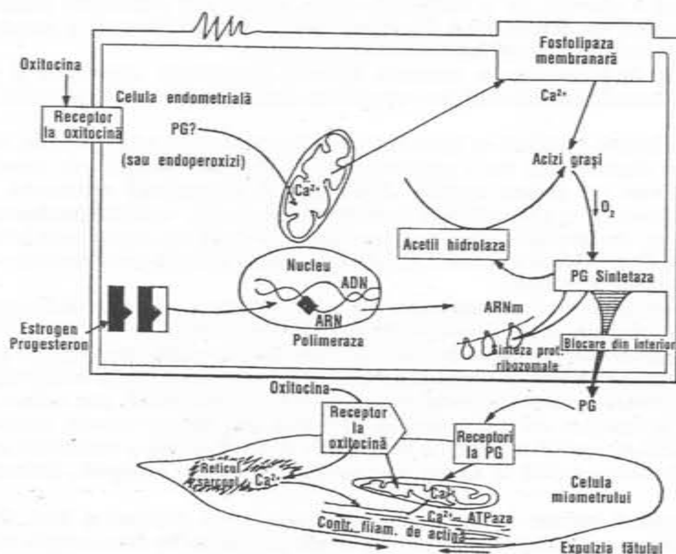


Fig.15.11. Stimularea pătrunderii Ca^{2+} în miometru de către prostaglandine şi oxitocină, în vederea declanşării contracţiei.

realizează contracţia pe un uter cu miometrul bine pregătit din punct de vedere biochimic şi bioelectric încă din cursul gestaţiei. Dezechilibrul acestor trei mari categorii de factori, care se completează unul pe altul, duce la apariţia aspectelor anormale ale procesului de gestaţie şi naştere.

Miometrul este considerat a avea automatism propriu pe baza prezenţei a doi centri comandori *(pace-maker)*, localizaţi bilateral în regiunea de origine a trompelor uterine, cu o activitate mai mare a celui din dreapta.

Depolarizarea iniţială în regiunea *pace-maker*-ilor se propagă din aproape în aproape în întreaga masă uterină, realizând un răspuns contractil, a cărui viteză de propagare este de 1–2 cm/s, astfel încât în 10–20 de secunde tot miometrul este în stare de contracţie (fig. 15.12).

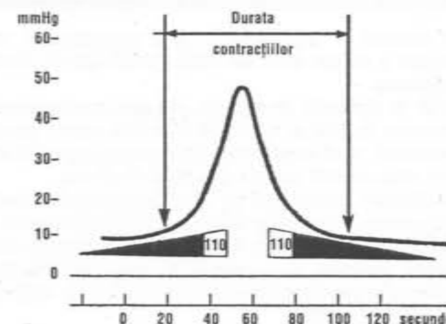


Fig. 15.12. Răspunsul contractil al uterului, la naştere.

În momentul travaliului, unele zone uterine sunt în contracţie, altele în relaxare, existând permanent o activitate sincronizată a acestora. Este evident faptul că propagarea undei contractile se face din zona fundică a uterului spre col, că intensitatea contracţiei se reduce dinspre zona fundică către colul uterin şi că durata contracţiei este mai mare în zona fundică decât în cea a colului.

Cercetări moderne de electrofiziologie (electromiografie, înregistrarea variaţiilor de presiune intraamniotică, presiune miometrială, studii de histochimie) au pus în evidenţă faptul că în desfăşurarea travaliului este vorba despre un proces de autoreglare miogenă, deoarece există mari variaţii ale caracteristicilor contracţiilor în diferite etape ale travaliului, explicate şi prin unitatea funcţională corp uterin-zonă cervicală-segment.

Din punct de vedere funcţional, se consideră că miometrul conţine un fel de unităţi contractile care într-un anumit moment se află în contracţie, altele în fază de relaxare, altele în fază de recrutare a stimulului etc. Pe măsura avansării vârstei produsului de concepţie creşte numărul unităţilor active, iar când se declanşează naşterea creşte numărul unităţilor în stare de recrutare, capabile să realizeze atât o frecvenţă, cât şi o amplitudine mai mare a contracţiei uterului. În zonele coarnelor uterine, unde se găsesc *pace-maker*-ii, sunt prezente mai multe unităţi active care intră în acţiune sincron şi constituie locul de unde contracţia pleacă spre col.

Oxitocina reduce perioada refractară a unităţilor miometrice, crescând numărul celor ce sunt în stare de recrutare a stimulului, în timp ce substanţele beta-stimulante menţin sincronizarea unităţilor active.

La nivelul uterului în travaliu se succedă mai multe fenomene, şi anume: contracţia, propagarea contracţiei şi relaxarea, explicând comportamentul diferenţiat al diverselor zone uterine în travaliu. Din acest motiv, punga amniotică, fiind un sistem hidraulic, va ajuta la transmisia efectului contracţiei uterine spre structurile cervicale, având şi rol de adevărat piston, atâta vreme cât membranele sunt integre.

În cursul travaliului cresc progresiv amplitudinea şi durata contracţiei uterine, cu scăderea rezistenţei zonei cervicale, lichidul amniotic repartizând uniform contracţia pe întreaga masă a miometrului.

Ca în întreaga musculatură netedă în care plasticitatea este caracteristică, şi, prin urmare, distensia sau retracţia nu modifică presiunea din pereţii organului, şi la nivelul uterului ruperea membranelor va crea retracţia miometrului, dar forţa contractilă rămâne aceeaşi. Toată forţa contractilă a uterului se va dirija spre zona segmentului cervical în momentul ajungerii fătului în strâmtoarea superioară a bazinului, iar, pe măsura pătrunderii acestuia în zona intrapelvină, zona fundică se va contracta aproape tonic.

Ruperea prematură a membranelor va duce la o repartiţie inegală a forţei contractile asupra fătului, la dilataţia mai rapidă a colului, dar şi la pierderea unei părţi din forţa contractilă, care se va manifesta nu numai longitudinal pe făt, ci şi centrifug, realizând tulburări de irigare deciduală. Ruperea membranelor va realiza nu numai contracţia izometrică şi izotonică a miometrului, dar şi eliberarea unei cantităţi mai mari de oxitocină, cu punct de plecare reflex, reprezentat de zona destinsă a colului.

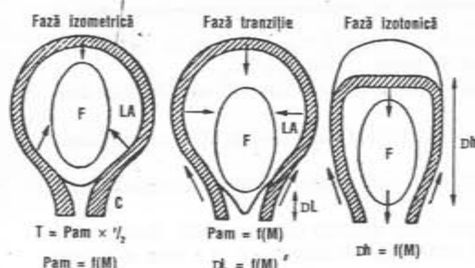


Fig. 15.13. Aspectul uterului în timpul travaliului. F, fătul. LA, lichidul amniotic. C, cervixul. M, musculatura uterină. Δh, gradul compresiei. ΔL, diferența de presiune intrauterină. T, presiunea intrauterină în faza izometrică. Pam, presiunile intrauterine în faza de tranziție și faza izotonică.

Repartiția forțelor contractile miometriale în diverse faze ale travaliului este diferită ca mărime și ca sens, deoarece uterul are o structură heterogenă din punct de vedere histologic, după cum și diferențele de tensiune dintre un câmp situat în zona corpului uterin și altul din zona cervico-istmică sunt foarte mari (fig. 15.13).

Procesului de expulzie a fătului i se opune doar rezistența elastică a zonei cervicale, care se va dilata în ultimă instanță prin suprapunerea atât a presiunii realizate de membrane, cât și a greutății fătului.

Pentru realizarea nașterii, miometrul trebuie deci să se contracte, dar și între contracții trebuie să prezinte o anumită stare de tonus, ce corespunde la un minimum de presiune exercitată pe conținut. Valoarea tonusului miometrului diferă în funcție de integritatea membranelor și de gradul de dilatație a zonei cervicale. Dacă la declanșarea contracțiilor de naștere tonusul uterin este doar de 3,87 mmHg, atunci când dilatația colului atinge 7 cm tonusul va avea o valoare medie de 14 mmHg.

Un alt parametru al contracției miometriale este *amplitudinea contractilă*, exprimată de diferența, în mmHg, dintre presiunea maximă a lichidului amniotic și valoarea tonusului. Amplitudinea contracției crește progresiv spre finalizarea procesului nașterii, având o valoare medie de 26 mmHg la inițierea travaliului și de 50 mmHg când dilatația colului depășește 7 cm.

În momentul în care se declanșează nașterea, frecvența contracțiilor este redusă – aproximativ 2–3 contracții în 10 minute, iar, spre sfârșitul travaliului, în aceeași perioadă de timp pot fi 5–6 contracții. Practica medicală a demonstrat existența unui paralelism între frecvența și amplitudinea contracțiilor, în special în a doua parte a dilatației colului uterin, când diametrul acestuia depășește 5 cm.

După expulzia produsului de concepție se elimină și placenta, datorită continuării contracțiilor miometrului și după perioada nașterii propriu-zise. Valoarea presiunii intrauterine poate să atingă în acest timp 150 mmHg, ducând, prin contracția și retracția miometrului, la apariția unui hematom retroplacentar (100 ml sânge), datorită reducerii suprafeței de inserție a placentei și ruperii vaselor prin desprinderea unor zone placentare.

Eliminarea placentei se realizează după aproximativ 45 de minute de la expulzia fătului, cu o pierdere de sânge de aproximativ 400 ml, din care 100 ml aparțin hematomului retroplacentar, iar 300 ml vaselor uterine.

Retracția progresivă a miometrului alături de intervenția factorilor coagulării realizează hemostaza fiziologică.

15.5.2. MODIFICĂRI ALE FLUXULUI SANGUIN UTERO-PLACENTAR ȘI ALE PLACENTEI ÎN TRAVALIU

În cursul travaliului este modificat fluxul sanguin al uterului, majoritatea autorilor demonstrând prin metode moderne (injectări intraplacentare de Xe radioactiv, fluxmetria prin dispersie calorică, debitmetrie cu izotopi radioactivi etc.) o reducere a acestuia în timpul maximului contractil și al începutului fazei de decontracție.

Important este că faza de contracție miometrică reduce circulația venoasă, deși în momentul inițierii sale se trimite în venele utero-pelvine o cantitate de aproximativ 300 ml sânge.

Când presiunea de contracție depășește 50–60 mmHg, fluxul sanguin al miometrului și cel utero-placentar se reduc cu peste 50% sau se pot suprima complet, față de relaxare, când refluxul venos crește.

Sunt situații în care, datorită contracției prea puternice a uterului, crește mult presiunea sângelui intervilozitar, constituind o cauză serioasă de hipoxie fetală și posibilă decolare precoce a placentei.

În faza de expulzie, hemodinamica feto-placentară este cel mai mult afectată prin blocarea totală a circulației din spațiile intervilozitare. Administrarea de beta-stimulante crește debitul sanguin intervilozitar, favorizând circulația feto-placentară, ceea ce explică rolul receptorilor beta-adrenergici în hemodinamica feto-placentară și ca elemente miorelaxante.

În iminențele de avort se obțin bune rezultate utilizând perfuziile cu beta-stimulante, putându-se prelungi gestația cu 1–2 luni, ca urmare a îmbunătățirii circulației feto-placentare și, în general, a fluxului uterin.

Placenta suferă un proces de dezvoltare morfologică și funcțională sub acțiunea factorilor endocrini materni, îndeplinind rol nutritiv, respirator, excretor, endocrin etc. pentru făt. Începând cu a 5-a lună de gestație, placenta suferă un proces de involuție, de îmbătrânire, deși se consideră că are un maximum metabolic și funcțional în jurul celei de a 36-a săptămâni de gestație. La această vârstă a sarcinii, transportul activ al Na^+ marcat este maxim, iar sinteza corionică a ADN este, de asemenea, maximă. Spre sfârșitul sarcinii, odată cu scăderea procesului de creștere fetală, schimburile placentare se reduc. Procesele degenerative placentare se manifestă după a 35-a săptămână de gestație, prin îngustarea și degenerarea vilozităților terminale, hipoplazie sincițială, edem sincițial, tromboză și necroză. În cazul sarcinilor multiple sau al gravidelor hipertensive înainte de sarcină, fluxul sanguin utero-placentar scade mai evident, astfel încât și aspectul microscopic descris este mai marcat.

Insuficiența circulatorie feto-placentară explică un procentaj de peste 30% al deceselor prenatale și de peste 60% al sechelelor postnatale.

Dacă fluxul sanguin intervilos este de 600 ml/min în placenta normală, modificările hemodinamice degenerative realizate de depunerea de fibrinoid, ateromatoză și ateroscleroza arterelor spiralate vor realiza o reducere a acestuia până la valoarea de 300 ml/min, ceea ce scade simțitor irigația fătului.

Insuficiența placentară, ca urmare a apariției proceselor distructive trofoblastice și a deficitului sanguin utero-placentar, va avea grave repercusiuni asupra circulației feto-placentare cu hipoxierea fătului. În timpul travaliului, o placentă normală răspunde adecvat contracțiilor uterine, datorită rezervei sale funcționale, spre deosebire de una cu insuficiență, ca în cazul disgravidiilor, care va antrena o evidentă reducere a fluxului feto-placentar, hipoxierea fătului și chiar moartea lui.

15.5.3. MODIFICĂRI ALE DIVERȘILOR PARAMETRI FUNCȚIONALI LA FĂT ÎN TIMPUL NAȘTERII

Frecvența cardiacă fetală normală este cuprinsă între 120–140 de bătăi/min. Creșterea sau scăderea frecvenței cardiace cu 19 bătăi/min este considerată în limitele normalului.

Implantarea microelectrozilor intra- sau extraamniotic a dovedit faptul că în timpul contracțiilor uterine din travaliu nu se modifică semnificativ frecvența cardiacă a fătului, putând constitui un parametru foarte bun de apreciere a modului în care se realizează travaliul.

Diminuarea fluxului sanguin și a schimburilor de la nivelul placentei, cu apariția hipoxiei și acidozei fetale, se poate traduce prin modificări ale frecvenței cardiace fetale.

Dacă presiunea intracraniară a fătului depășește în cursul travaliului 30–50 mmHg, apare o reducere a fluxului sanguin cerebral, cu răspuns hipertensiv în circulația sistemică și bradicardie hipoxică sau reflexă, cu participarea baroreceptorilor oaselor cutiei craniene, excitați de compresiunea dată de hiperpresiunea lichidului amniotic.

Un grad ușor de hipoxie fetală realizează o discretă acidoză, care va crea, totuși, tahicardie și hipertensiune, reducerea fluxului sanguin periferic și o mai bună irigație a cordului, creierului, placentei.

Dacă hipoxia continuă, va crește rezistența vasculară placentară, cu reducerea fluxului sanguin ombilical și apariția unor grave leziuni cerebrale sau cardiace la făt, urmate de moarte.

Se consideră că bradicardia fetală se manifestă atunci când presiunea parțială a O_2 este doar de 20 mmHg, cu o saturație arterială de 25–30%, impunându-se mobilizarea promptă a mecanismelor endocrine corectoare.

15.5.4. ADAPTĂRI ENDOCRINE ÎN SARCINĂ ŞI TRAVALIU

Începând cu al treilea trimestru de sarcină, axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal de la făt are o activitate autonomă, răspunzând într-o măsură mică la excitanţii hormonali materni.

În cursul travaliului se constată o creştere a activităţii acestui complex, evidenţiată periferic prin valori crescute de ACTH şi de hormoni glucocorticoizi. În cordonul ombilical al nou-născutului corticoizii au o valoare medie de 5–20 mg/dl, de două ori mai mult faţă de adult, şi datorită faptului că ficatul încă nu are perfectată funcţia de inactivare hormonală prin glucuronoconjugare.

Cercetări recente au pus în evidenţă creşterea valorii androgenilor la fătul prematur faţă de cel născut la termen, tot ca un răspuns corticosuprarenal faţă de stresul naşterii.

Medulosuprarenala îşi intensifică secreţia în faza naşterii, constatându-se atât creşterea concentraţiei catecolaminelor în lichidul amniotic, cât şi în cordonul ombilical, alături de apariţia unor manifestări cardio-vasculare, cum ar fi tahicardia.

Secreţia tiroidiană este intensificată în perioada travaliului şi se menţine crescută şi în primele zile după naştere. S-a pus în evidenţă o creştere a T_3 şi T_4 în sângele fetal, ca urmare a creşterii sintezei de tiroglobulină şi de intensificare a secreţiei de TSH hipofizar. Încă din al doilea trimestru de sarcină, controlul hipotalamusului asupra hipofizei şi, prin aceasta, a tiroidei este evident, iar din ultimul trimestru se manifestă şi secreţia placentară de tireotrop, în vederea pregătirii fătului pentru a face faţă efortului de adaptare la condiţiile naşterii.

15.5.5. ADAPTĂRI METABOLICE ÎN SARCINĂ ŞI TRAVALIU

Metabolismul glucidic este intensificat în perioada dezvoltării intrauterine şi în travaliu, glucoza fiind principala sursă energetică utilizată, ajunsă la făt prin transportul activ facilitat transplacentar.

Rezervele de glicogen hepatic la făt ating valoarea de 90–100 mg/g ţesut, mai mult de două ori faţă de adult, cele cardiace de 10 ori mai mari ca la adult, iar cele musculare de aproximativ 3 ori mai mari.

Reglarea neuro-endocrină a glicemiei nu se face adecvat, ca urmare a imaturităţii formaţiunilor implicate, încât secreţia insulinică la făt în perioada travaliului nu este concordantă cu valorile glicemiei. Rezervele glicogenice amintite permit fătului să-şi acopere nevoile metabolice de adaptare la noile condiţii create de naştere, cât şi la cele impuse de termoreglare în perioada imediat postnatală. Iată de ce concentraţia glicogenului hepatic postnatal, ca şi a celui cardiac, va scădea cu mai mult de 80% din valorile amintite, mai cu seamă dacă s-a instalat un grad de hipoxie fetală în faza de pretravaliu.

Dacă în primele 24–48 de ore post-partum câtul respirator este aproximativ 1, după prima zi de viaţă extrauterină valoarea sa va ajunge la 0,70 şi apoi la 0,85 în condiţiile asigurării unei alimentaţii adecvate nou-născutului, când se vor utiliza glucidele în special pentru metabolismul creierului şi al inimii, iar pentru restul organismului vor servi ca sursă energetică în special lipidele.

Metabolismul lipidic este adaptat nevoilor energetice din faza gestaţiei şi din travaliu, ştiind că lipidele sunt intens metabolizate în scop energetic atât de către făt, cât şi de către nou-născut.

După 24 de săptămâni de sarcină sunt evidente depozitele de trigliceride şi de grăsimi neutre, care se intensifică după a 34-a săptămână prin intrarea în acţiune a insulinei, cu sinteza trigliceridelor şi a acizilor graşi liberi la nivelul adipocitelor fetale.

Lipidele se vor folosi ca sursă energetică atât în viaţa intrauterină, cât şi în timpul travaliului, numai în condiţii de hipoxie, când aportul de O_2 şi de glucoză este total insuficient.

Metabolismul proteic: aminoacizii de origine maternă ajung în circulaţia fetală prin simpla lor difuziune la nivelul placentei şi vor fi folosiţi de către făt pentru biosinteze proprii în special în ultimele săptămâni de gestaţie.

Dacă în luna a 3-a concentraţia proteinelor în sângele fătului este de 1,6 g/dl, predominând albuminele, la sfârşitul celor 9 luni de gestaţie valoarea proteinemiei va fi de 6 g/dl, iar raportul albumine/globuline va fi de 3/2.

Dovada faptului că aminoacizii materni se folosesc de către făt nu numai pentru biosinteze, ci şi cu scop energogen, o constituie şi creşterea concentraţiei unor produşi de catabolism proteic (uree, acid uric, creatinină) în artera ombilicală faţă de vena ombilicală, în special în faza travaliului.

Echilibrul acido-bazic al fătului în perioada gestaţiei şi a naşterii este menţinut în special prin intervenţia placentei, prin care se transferă fătului O_2 şi de la acesta se primeşte CO_2.

Difuziunea transmembranară a CO_2 este foarte rapidă şi nu se cunosc deosebiri semnificative între PCO_2 din sângele matern şi cel fetal.

În acelaşi timp, trebuie amintită afinitatea scăzută a hemoglobinei fetale faţă de CO_2, cu menţinerea unei oxigenări satisfăcătoare.

În perioada travaliului, cu toată împiedicarea circulaţiei feto-placentare de către contracţia uterină, pH-ul sanguin nu scade sub 7,25.

Dacă pH scade sub 7,20 este pericol de asfixie pentru făt şi naşterea trebuie grăbită. Variaţiile pH sanguin la făt nu sunt expresia doar a unei decompensări acido-bazice a acestuia, ci şi a unor deficienţe placentare sau materne.

15.5.6. ADAPTĂRI PLACENTARE ÎN SARCINĂ ŞI TRAVALIU

Adaptările placentare în cursul travaliului se urmăresc indirect, prin controlul activităţilor cardio-vasculare, respiratorii, intestinale etc., insuficienţa placentară realizând aritmii cardiace, tulburări respiratorii etc.

Rolul placentei în elaborarea unor enzime sau a unor hormoni este studiat în ultima vreme pentru diagnosticarea suferinţei fetale din timpul gestaţiei sau al travaliului.

În acest scop, s-au studiat unele enzime, cum ar fi oxitocinaza sau fosfataza alcalină, punând în evidenţă o corelaţie strânsă între aceste enzime în momentul naşterii.

Biosinteza hormonilor sterolici şi proteici de la nivelul placentei este dependentă de metabolismul energetic şi de oxigenarea acesteia, care în cursul travaliului poate fi afectată. Scăderea nivelului hormonilor sterolici, a hormonului lactogen placentar, a proteinelor şi glicoproteinelor specifice placentare din cursul travaliului indică un grad redus de adaptare a placentei la condiţiile impuse de travaliu.

În cursul naşterii apar modificări hemodinamice în spaţiul intervilos datorită contracţiilor uterului, care vor influenţa toate funcţiile placentei, atât cele nutritive şi respiratorii, cât şi endocrino-metabolice.

Placentele hipoxiate în faza gestaţiei sau cele ale gravidelor diabetice nu vor face faţă solicitărilor din cursul travaliului, putând ameninţa prin insuficienţa lor funcţională viaţa produsului de concepţie.

15.6.7. DUREREA DIN TIMPUL TRAVALIULUI

Uterul este inervat senzitiv şi motor, cu participarea unor structuri vegetative simpatice şi parasimpatice diferenţiate pentru corpul uterin şi pentru zona cervico-istmică.

Aferenţa senzitivă a corpului împrumută calea simpatică prin plexul hipogastric, fibre paraaortice şi lanţul ganglionar paravertebral, intrând în măduvă la nivelul regiunilor T_{11}–L_1. De aici, pe calea tractului spino-talamic lateral se transmit excitaţiile dureroase spre diencefal şi apoi se proiectează cortical în zona lobului postcentral. Aferenţa senzitivă cervico-istmică este asigurată prin componenta parasimpatică a plexului pelvin, care culege impulsuri de la această zonă comprimată atât de prezentaţie, cât şi de forţa contractilă transmisă de la corpul uterului. Excitaţia ajunge la nivel medular – zona S_2–S_4, şi de aici va avea cale comună cu cea deja descrisă.

Receptorii din zona perineală, incluzând formaţiunile musculo-aponevrotice, tegument şi mucoase, vor transmite durerea din timpul travaliului spre măduvă prin ramurile perineală şi hemoroidală ale nervilor ruşinoşi.

În declanşarea senzaţiei de durere din timpul travaliului intervin o serie de factori, printre care ischemia şi hipoxia, care vor genera acidoză tisulară, alături de contracţia miometrului, relaxarea cervico-istmică şi a zonei vagino-perineale, torsiunea şi tracţiunea uterină, dar şi a celorlalte structuri de suspensie a uterului.

În condiţiile hipoxierii unui ţesut rezultă o serie de produşi catabolici, de tipul acidului lactic şi al CO_2, sau, prin activarea unor proteaze şi ciclooxigenaze, apar kinine, de tipul bradikininei, sau prostaglandine.

Aceşti produşi biochimici tisulari vor constitui factori de iritare a terminaţiilor senzitive din zona respectivă şi apariţia senzaţiei de durere. Dacă se distruge experimental cornul posterior al măduvei, impulsul nu mai ajunge în zonele periventriculară şi periapeductală şi în nucleii rafeului median, încât durerea nu se mai simte.

Cercetări de histochimie au pus în evidenţă prezenţa în miometru a terminaţiilor nervoase de tip colinergic, adrenergic şi a fibrelor P, la care mediatorul chimic este de origine peptidică (substanţa P) şi care ar putea induce contracţia miometrului. Interrelaţia contracţie-durere la nivelul uterin poate fi interferată prin utilizarea produselor antiinflamatoare de tipul indometacinei, explicând şi rolul prostaglandinelor F_{2alfa} şi E_1 în aceste procese (vezi fiziologia durerii).

15.6. LACTAŢIA

Glandele mamare dezvoltate încă de la pubertate sub influenţa hormonilor estrogeni vor cunoaşte în timpul gestaţiei o proliferare a epiteliului canalelor glandulare şi o ramificare a acestora, cu dezvoltarea în special a ţesutului stromal, glandular, în care se impregnează grăsime, limfocite şi eozinofile în a doua parte a sarcinii. Conţin, de asemenea, vase de sânge şi o inervaţie simpatică vasomotorie şi pentru zona cutanată mamelonară. Inervaţia parasimpatică lipseşte în glanda mamară, fiind stabilit faptul că secreţia glandulară este influenţată doar pe cale umorală şi nu pe cale nervoasă vegetativă.

Dezvoltarea sistemului lobulo-alveolar ţine de prezenţa estrogenilor, a progesteronului şi a prolactinei, încât glanda mamară a femeii adulte negravide poate secreta lapte după tratarea timp de două săptămâni cu estrogeni, ceea ce va determina secreţia de prolactină şi iniţierea procesului secretor.

Modificările mamare din cursul sarcinii sunt atribuite secreţiei estrogenilor de la nivelul placentei, a căror acţiune pare a fi facilitată de secreţia hormonului lactogen placentar, cât şi a STH care, pe parcursul gestaţiei, se secretă în cantităţi mai mari.

Sub influenţa în special a STH, celulele glandulare mamare vor primi o cantitate mai mare de aminoacizi şi vor sintetiza mai multe proteine, explicând creşterea în dimensiuni a glandei.

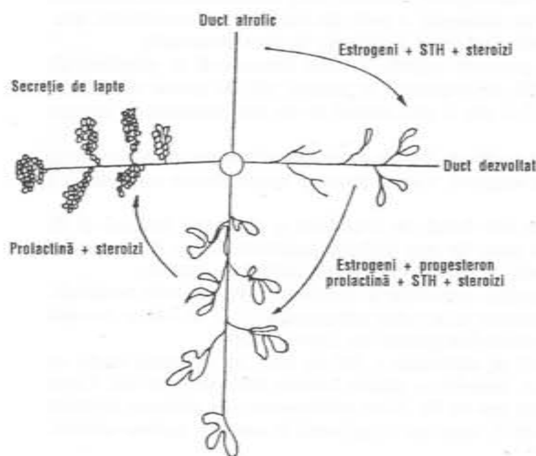


Fig. 15.14. Efectul hormonal asupra dezvoltării glandei mamare şi a secreţiei lactate.

Sub influenţa progesteronului se dezvoltă noi lobuli glandulari şi este stimulată secreţia celulelor alveolare, efect pe care-l realizează acest hormon şi asupra celulelor endometriale.

După naştere, prolactină este hormonul care stimulează secreţia laptelui la femeie, deşi la animalele inferioare efectul este mai slab, influenţând doar dezvoltarea morfologică glandulară.

Alături de prolactină mai intervin şi alte secreţii hormonale în vederea iniţierii şi menţinerii unei secreţii lactate corespunzătoare, cum ar fi tiroxina, steroizii cortico-suprarenali şi insulina, influenţând dezvoltarea glandelor mamare prin captarea de aminoacizi.

Pe culturi de ţesut mamar s-a observat că aceşti hormoni produc diferenţierea glandei şi sinteza lactată (fig. 15.14).

Glandele mamare pregătite pentru secreţia lactată încă din perioada finală a gestaţiei vor elimina mici cantităţi de colostru în primele zile după naştere, secreţie care conţine proteine, Na^+ şi Cl^- în proporţie mai mare decât în secreţia lactată; lipidele aproape că nu sunt prezente, iar K^+ şi lactaza se găsesc mai puţin decât în lapte.

Estrogenii şi progesteronul, a căror concentraţie plasmatică la gravidă depăşeşte cu mult valorile normale, constituie un factor frenator atât pentru eliberarea prolactinei din adenohipofiză, cât şi pentru secreţia lactată.

După naştere, când estrogenii şi progesteronul placentar lipsesc, este posibilă eliberarea suficientă de prolactină şi apariţia lactogenezei (fig. 15.15).

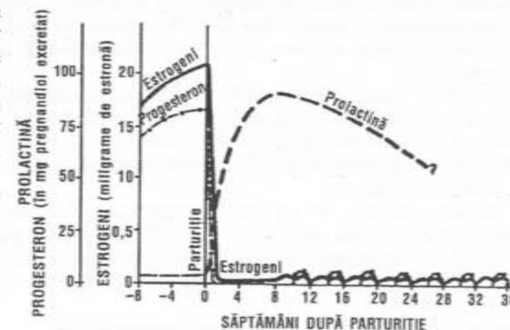


Fig. 15.15. Valorile prolactinei, estrogenilor şi progesteronului pre- şi postnatal.

Secreţia acestui hormon hipofizar va duce la sinteza unor cantităţi crescute de lactază, cazeină şi grăsimi de către celulele glandei mamare, determinând secreţia laptelui după 3–4 zile de la naştere, mai ales că hormonul somatotrop şi corticoizii au pregătit deja efectul prolactinei.

Sinteza şi eliberarea prolactinei din adenohipofiză este controlată de către hipotalamus printr-un factor stimulator care ajunge în hipofiza anterioară pe calea sistemului vascular portal descris de Fielding–Popa. În acelaşi timp, hipotalamusul sintetizează şi un factor inhibitor al secreţiei de prolactină, care în afara graviditătii îi blochează formarea.

Experienţe pe animale au pus în evidenţă faptul că după secţionarea legăturii vasculare hipotalamo-hipofizare toate secreţiile adenohipofizei se reduc, în timp ce secreţia de prolactină este stimulată. Acest fapt demonstrează prezenţa şi a altor mecanisme neuro-umorale care dirijează secreţia prolactinică, în afara celor hipotalamo-hipofizare.

Laptele secretat în alveolele mamare va fi ejectat la exterior prin canalele glandulare datorită intervenţiei unui act reflex şi a unui factor hormonal reprezentat de oxitocină. Sugerea mamelonului de către nou-născut va realiza după un interval de 30 s ejecţia laptelui din alveole în canalele mamare, prin contracţia celulelor mio-epiteliale ce le înconjură, ca răspuns la eliberarea, de la nivelul neurohipofizei, în circulaţia mamei, de oxitocină şi vasopresină, proces comandat de hipotalamus, locul sintezei acestor hormoni.

Impulsurile senzoriale de la mamelon ajung la măduva spinării şi, de aici, la hipotalamus, care comandă secreţia şi eliberarea de oxitocină, cu expulzia laptelui în ambii sâni, deşi se suge un singur mamelon. Ejectarea laptelui poate fi activată şi de anumiţi stimuli externi, cum ar fi plânsul copilului, în timp ce stimularea excesivă simpatică, emoţiile puternice pot inhiba ejectarea lactată. Se impune mamei un anumit microclimat, în vederea menţinerii secreţiei şi eliminării laptelui; după aproximativ 7–8 luni postnatal, secreţia lactată poate fi blocată dacă spre hipotalamus nu mai pleacă stimuli de la nivelul mamelonului.

Sunt însă şi situaţii în care factorul inhibitor al secreţiei de prolactină (PIF) de origine hipotalamică este blocat prin impulsurile venite de la zona mamelonară, ceea ce va determina secreţia acesteia şi continuarea eliminării laptelui.

Sinteza şi secreţia lactată la gravidă încep din a 5-a lună de sarcină, deşi nu se manifestă. Naşterea stimulează mult secreţia laptelui, pentru că nivelul estrogenilor şi al progesteronului scade mult postnatal, în special după eliminarea placentei.

După naştere lipseşte efectul estrogenilor şi progesteronului, dar creşte nivelul plasmatic al prolactinei şi corticosteroizilor, ambii hormoni fiind consideraţi hormonii lactaţiei. Ca şi oxitocina, prolactina se eliberează din adenohipofiză sub influenţa impulsurilor plecate de la zona mamelonului excitat mecanic prin atingere sau prin actul sugerii. După două săptămâni de la naştere se constată un maximum de secreţie lactată, iar ovariectomia nu opreşte lactaţia. Sugerea sau stimularea mecanică a mamelonului pot induce

secreţia lactată şi după instalarea menopauzei, cât şi la bărbat. Lipsa secreţiei lactate în sarcină se explică prin acţiunea inhibitoare a estrogenilor, aflaţi în concentraţie mare, asupra receptorilor pentru prolactina, prezenţi în glanda mamară; scăderea concentraţiei estrogenilor în momentul naşterii explică exteriorizarea secreţiei lactate.

După naştere, uterul involuează mai repede la femeia care alăptează, probabil datorită reducerii secreţiei de estrogeni ovarieni din perioada alăptării, care, în mod normal, relaxează uterul. De asemenea, s-a constatat că la femeia care alăptează dimensiunile uterului se reduc după naştere, atingând valori mai mici decât în faza de pregestaţie, în timp ce, dacă secreţia lactată nu se produce, uterul se va menţine dilatat încă luni de zile după naştere.

În perioada alăptării, nu se mai constată ciclul ovarian, menstruaţiile fiind blocate, deoarece hipotalamusul nu mai trimite suficienţi factori eliberatori pentru gonadotrofine (FSH şi LH).

După 1–5 luni de lactaţie, nivelul plasmatic al gonadotrofinelor hipofizare atinge valorile normale, ceea ce duce la maturarea foliculară, la ovulaţie, la formare de corp galben şi, bineînţeles, la secreţia de estrogeni şi progesteron.

Apariţia ciclului ovarian nu interesează secreţia lactată.

Laptele de mamă aduce copilului un bogat conţinut de lactoză, săruri minerale, vitamină D, imunoglobuline, grăsimi şi mai puţine proteine. Prin alăptare, copilul primeşte 2–3 g/zi de fosfat de calciu, atât de necesar edificării scheletului pe seama extragerii acestuia din oasele mamei de către parathormonul secretat în exces în cursul alăptării.

Pentru copil, laptele matern rezolvă nutriţia şi protecţia imunologică, mai ales că în perioada de nou-născut sistemul său imunitar este incomplet dezvoltat.

Copiii alăptaţi la sân se dezvoltă armonios, fiind în afara pericolului infecţiilor măcar pentru primele 6 luni de viaţă, când apărarea imunitară este transmisă prin alăptare de la mamă.

16. PARTICULARITĂŢI FUNCŢIONALE ALE COPILĂRIEI

Copilăria este reprezentată de perioada de creştere şi dezvoltare progresivă a copilului de la naştere şi până la adolescenţă. În funcţie de vârstă şi gradul de dezvoltare, copilăria parcurge mai multe perioade. Prima perioadă, cuprinsă între naştere şi primii 3 ani de viaţă, poartă denumirea de prima copilărie. Aceasta este urmată de copilăria a II-a (preşcolară), care corespunde vârstei de 3–6 ani. Urmează copilăria a III-a (şcolară), cu durată variabilă, de la vârsta de 6 ani până la sfârşitul pubertăţii.

La rândul său, prima copilărie este divizată cronologic în perioadele de: nou-născut (1–28 de zile), sugar (1 lună–1 an) şi de copil mic (1–3 ani). Primele 7 zile reprezintă perioada perinatală, iar perioada de copil mic marchează sfârşitul primei copilării şi încheierea erupţiei dinţilor de lapte.

Fiecare din aceste perioade prezintă anumite particularităţi morfo-funcţionale, ce vor fi succint prezentate.

16.1. PERIOADA DE NOU-NĂSCUT

Perioada de nou-născut cuprinde primele 28 de zile de viaţă, în care are loc trecerea şi adaptarea de la viaţa intrauterină la cea extrauterină. Trecând de la o viaţă parazitară la autonomie fiziologică, naşterea produce întreruperea circulaţiei placentare şi intrarea în funcţie a diverselor aparate şi sisteme proprii (circulator, respirator, digestiv, excretor, senzorial, termoreglator, imunitar etc.). Solicitările mari postnatale ale unui organism cu posibilităţi funcţionale limitate determină o serie de manifestări caracteristice nou-născutului, ca: scăderea în greutate, icterul neonatal, denumit şi fiziologic, şi criza hormonală.

Scăderea în greutate reprezintă 5–10% din greutatea iniţială. Ea este determinată de pierderile de lichide prin urină, meconiu şi perspiraţie insensibilă, necompensate în primele zile de aportul alimentar.

Revenirea la greutatea iniţială are loc după 7–8 zile şi este urmată de un ritm accelerat de creştere ponderală, staturală şi a perimetrului cranian.

Icterul neonatal – fiziologic – are o incidenţă medie de 30% în cazul nou-născutului la termen. El se datoreşte hiperbilirubinemiei realizate de hemoliza exagerată a eritrocitelor şi metabolizarea defectuoasă a bilirubinei.

Criza hormonală sau genitală se manifestă sub formă de tumefiere a glandelor mamare şi de edemaţiere a organelor genitale externe la ambele sexe. Ea este atribuită gonadotrofinelor şi hormonilor gonadali materni pătrunşi în circulaţia nou-născutului în cursul contracţiilor uterine la naştere.

O mare parte din celelalte caracteristici somatice, vegetative şi metabolice ale perioadei neonatale, fiind deja prezentate într-unul din subcapitolele anterioare (a se vedea subcapitolul 15.3), în cele ce urmează vor fi menţionate doar principalele particularităţi morfo-funcţionale ale nou-născutului.

Pe plan somatic, nou-născutul la termen (42 de săptămâni = 290 de zile) are greutatea medie de 3 200 g, cu variaţii între 2 800–4 500 g. Lungimea corpului la naştere variază între 48 şi 54 cm. Capul reprezintă 1/4 din lungime, iar circumferinţa craniană este de 34–35 cm. Abdomenul este globulos, organele genitale externe prezintă la băieţi testiculele coborâte în scrot sau se palpează în canalele inghino-scrotale, în timp ce la fete vulva este închisă.

Pielea este acoperită la naştere de un înveliş cremos, denumit vernix caseosa, de culoare alb-gălbuie, secretat de glandele sebacee, cu rol emolient şi protector.

Suprafaţa cutanată a nou-născutului este de 0,179 m^2, glandele sebacee sunt bine dezvoltate, iar pH-ul pielii este neutru. Ţesutul celular subcutanat este bogat în grăsimi brune, acizi stearic şi palmitic, cu punct de fuziune ridicat. Masa musculară reprezintă 22% din greutatea corporală, în timp ce musculatura cefei este hipotonă, muşchii membrelor prezintă un oarecare grad de hipertonie, cu predominanţa flexiei.

Procesul de osificare, început în luna a 5-a de gestaţie la nivelul claviculelor şi oaselor craniene, apare evident la naştere în diafize şi în câţiva nuclei epifizari (tibie, femur). După declanşarea primei respiraţii prin mecanismul complex anterior descris, respiraţia este neregulată şi tahipneică în primele 60 de minute, cu secreţie bucală spumoasă şi raluri bronşice determinate de eliminarea resturilor lichidiene existente în plămânul fetal.

În continuare, ritmul respirator se stabilizează la o frecvenţă de 30–50 de respiraţii pe minut. Respiraţia este diafragmatică sau abdominală, cu posibile crize de apnee de 5–20 de secunde. Saturarea cu oxigen a hemoglobinei creşte la nou-născuţi de la 60%, în momentul naşterii, la 95%, în următoarele 3–4 ore.

Posibilităţile de digestie fiind limitate de lipsa amilazei şi de activitatea redusă a lipazei pancreatice, alimentaţia este exclusiv lactată. Digestia lipidelor din lapte este asigurată în proporţie de peste 30% de către lipaza linguală şi gastrică.

Tractul digestiv fiind steril la făt, popularea microbiană a acestuia se realizează pe cale descendentă, favorizată fiind de aciditatea gastrică redusă şi de deficitul sărurilor biliare, ca factori de activare şi multiplicare a florei microbiene.

Adaptarea cardio-vasculară postnatală fiind de asemenea descrisă anterior, menţionăm doar că frecvenţa cardiacă oscilează între 140–160 de contracţii/minut şi că electrocardiograma prezintă în primele zile axa electrică deviată la dreapta, voltajul complexelor ventriculare mici şi unda T inversată.

Destinderea plămânilor în cursul aerării lor produce torsionarea cordului, iar suprimarea barajului pulmonar este urmată de creşterea presiunii în cavităţile cardiace stângi şi aortă, realizând închiderea canalului arterial şi valori presionale superioare celor din cavităţile drepte. Atât tahicardia neonatală, cât şi presiunea arterială sistolo-diastolică (cu valorile sale normale de 65–70/40–45 mmHg) cresc în timpul plânsului şi suptului şi diminuează în somn.

Funcţia excretorie renală depinde de nivelul presiunii sistemice, rezistenţa vasculară renală, fluxul sanguin renal şi aportul de lichide. Dacă în primele 2–3 zile după naştere debitul filtrării glomerulare este redus, datorită ratei de filtrare de doar 2,5 ml/min, la 2 săptămâni acesta se dublează. Astfel, diureza creşte, de la valoarea medie de 20 ml/kg/zi, până la 75 ml/kg/zi.

Osmolaritatea urinei se situează între 100 şi 200 mOsm/kg la nou-născut, a cărui capacitate de concentraţie este limitată atât de scurtimea ansei Henle, cât şi de deficitul de ADH hipofizar.

Densitatea urinei este de 1 004–1 006, cu variaţii în funcţie de aportul lichidian. Datorită imaturităţii funcţiilor tubulare, reabsorbţia bicarbonatului şi răspunsul rinichiului la încărcarea acidă sunt mai slabe. O hiperuricemie tranzitorie apare ca urmare a hemolizei postnatale.

Numărul micţiunilor este de 5–6 pe zi, iar volumul urinei variază între 4–6 ml/kg la fiecare micţiune. Actul reflex al micţiunii se realizează pe cale parasimpatică, cu participarea centrilor medulari sacraţi (S_2–S_4).

Volumul sanguin este în medie de 95 ml/kg corp la nou-născutul la termen. Trecerea de la starea de hipoxie intrauterină la ameliorarea oxigenării în urma respiraţiei pulmonare determină fenomene de adaptare şi pe plan hematologic. Atât numărul de eritrocite (5–6 milioane/mm^3), cât şi hematocritul (55%) şi hemoglobina (20 g/dl), crescute la naştere, scad în zilele următoare, apropiindu-se de valorile normale. Aceeaşi tendinţă are loc în cazul leucocitelor şi trombocitelor. Hemostaza este deficitară la naştere, datorită imaturităţii funcţionale hepatice şi insuficienţei unora din factorii plasmatici ai coagulării. Apărarea imunitară este limitată de imunoglobulinele transmise transplacentar sau prin laptele matern.

Funcţiile sistemului nervos sunt dominate la naştere de activitatea reflexă bulbo-spinală, fără activitate voluntară şi inhibiţie corticală.

Scoarţa cerebrală, fasciculul piramidal, căile extrapiramidale, nucleii subcorticali şi nervii cranieni fiind la începutul mielinizării, nou-născutul prezintă reflexele osteo-tendinoase mai ample şi reflexul Babinski pozitiv în flexie dorsală. Hiperexcitabilitatea neuro-musculară se însoţeşte de mişcări anarhice şi de prezenţa reflexelor arhaice (Moro – de îmbrăţişare, Peiper – de extensie a capului, de încurbare laterală

a trunchiului, de alungire încrucişată a membrelor inferioare etc.), care semnifică integritatea centrilor subcortico-spinali.

Electroencefalograma înregistrează la nou-născut trasee bioelectrice neregulate, de amplitudine mică (20–40 mV), fără diferenţe semnificative între traseul de veghe şi somn. Perioada de veghe este scurtă şi greu de delimitat, deoarece nou-născutul ţine pleoapele închise şi în timp ce este treaz. Trezirea este legată de senzaţia de foame. Somnul prezintă faze de somn liniştit, cu puls şi respiraţie regulate, alternând cu faze de somn agitat, cu mişcări de sugere, de deglutiţie şi zâmbet.

Retina nou-născutului este incomplet dezvoltată, iar nervul optic parţial mielinizat. Nou-născutul vede, reacţionează la lumină, dar nu distinge vederea cromatică. Mişcările ochilor sunt necoordonate pe fondul unui strabism tranzitor convergent.

Auzul este prezent la naştere, putându-se evidenţia prin reflexul acustico-palpebral produs de stimulii auditivi puternici. Sensibilităţile gustativă, olfactivă şi tactilă sunt prezente la naştere, iar căile şi centrii acestora se mielinizează printre primii. Datorită imaturităţii centrilor termoreglatori, nou-născutul prezintă un oarecare grad de instabilitate termică dependentă de confortul termic ambiant. Aceasta este consecinţa termogenezei limitate şi a termolizei exagerate.

Cât priveşte alimentaţia nou-născutului, laptele de mamă asigură posibilităţi optime de adaptare la viaţa extrauterină. Acesta este steril, satisface nevoile nutritive şi posibilităţile de digestie ale nou-născutului, asigurând dezvoltarea normală şi creşterea rezistenţei la infecţii.

16.2. SUGARUL ŞI COPILUL

Sugarul şi copilul reprezintă etapele următoare ale dezvoltării nou-născutului. Ele se particularizează prin continuarea, odată cu înaintarea în vârstă, a proceselor de creştere şi dezvoltare armonioasă atât pe plan somatic, cât şi din punct de vedere comportamental şi neuro-psihic.

Pe plan somatic, osificarea scheletului se realizează într-o anumită succesiune, începând cu cei câţiva nuclei cranieni şi epifizari de la naştere şi continuând cu calcificarea progresivă a tuturor oaselor, până la vârsta de 6 ani. În perioada de creştere, activitatea osteoblastelor predomină asupra osteoclastelor, iar la maturitate apare echilibrul lor. La sfârşitul pubertăţii are loc calcificarea cartilajelor de creştere epifizo-diafizare. Cutia craniană prezintă sinostozarea oaselor calotei după încetarea creşterii şi dezvoltării ţesutului nervos cerebral. Oasele calotei fiind subţiri la sugar, diploia este flexibilă, generând deformaţii (scafocefalice), datorită poziţiei de decubit. Fontanela posterioară se închide în primele 2 luni, iar cea anterioară la 18 luni.

Coloana vertebrală suferă încurbări sub acţiunea forţelor mecanice. La vârsta de 3 luni, când sugarul ridică capul, se dezvoltă lordoza cervicală. La 6 luni apare cifoza dorsală, odată cu statul în şezut. La 9–12 luni, când sugarul începe să meargă, se dezvoltă lordoza lombară. Curburile coloanei vertebrale se accentuează în al doilea an de viaţă.

Toracele îşi păstrează forma cilindrică până la vârsta de 6 luni, după care ia forma de con, iar coastele coboară şi devin oblice. Scheletul bazinului îşi păstrează forma de pâlnie la băieţi, în timp ce la fete, odată cu pubertatea, devine cilindric.

Membrele inferioare cresc, mai repede decât cele superioare. Substanţa osoasă se condensează de-a lungul liniilor de forţă, sub acţiunea factorilor mecanici.

Sistemul muscular creşte de la 22% la 33–36% din masa corporală în cursul copilăriei, predominând la membrele inferioare.

Hipertonia musculară a nou-născutului este urmată de tendinţa la normotonie după vârsta de 2–3 luni, ca urmare a dezvoltării postnatale nervoase.

Cu toate acestea, tonusul flexorilor rămâne superior tonusului extensorilor în tot cursul copilăriei. Dezvoltarea ţesutului celular subcutanat apare mai întâi la faţă, apoi la membre şi torace, pentru ca după primele 6 săptămâni să fie evidentă şi pe abdomen.

Turgorul, reprezentat de consistența fermă și elasticitatea pliului cutanat la sugar, este dat de compoziția chimică a țesutului celular subcutanat (bogat în acid palmitic), de hidratarea coloizilor celulari, precum și de starea colagenului și a fibrelor elastice. El apare diminuat în malnutriție și devine păstos la sugarii alimentați cu exces de făinoase.

Începând cu al doilea an de viață, conținutul în lipide de rezervă diminuează până la vârsta de 6–8 ani, grosimea pliului cutanat fiind doar de 1/2 față de cea de la vârsta de 1 an. La pubertate are loc o diferențiere pe sexe a distribuției țesutului adipos: la băieți predomină în partea superioară a corpului, iar la fete în jumătatea inferioară. Față de masa corporală, suprafața cutanată este mare (19%) la sugar și copil, comparativ cu adultul (10%).

Tegumentele prezintă îngroșarea stratului cornos în perioada de sugar, însoțită de scăderea permeabilității și creșterea rezistenței la agenții fizico-chimici. Glandele sebacee sunt bine reprezentate, secreția bogată a acestora producând seboreea pielii capului. Glandele sudoripare se dezvoltă mai lent, devenind secretoare după vârsta de 2–3 luni.

Dezvoltarea **aparatului respirator** prezintă o serie de particularități legate de vârstă, începând cu căile respiratorii superioare și sfârșind cu teritoriul alveolo-capilar pulmonar.

Sinusurile feței sunt mici la sugar și se dezvoltă inegal, cu evoluție mai lentă (până la vârsta de 6 ani) în cazul sinusului frontal.

Faringele prezintă cercul limfatic Waldeyer hipertrofiat până la vârsta de 6 ani, pentru ca la pubertate să înceapă involuția fiziologică a acestuia, odată cu cea a întregului țesut limfoid. Laringele are o poziție înaltă la copil și o dezvoltare rapidă la pubertate, care schimbă timbrul vocii. Coborârea coastelor și a diafragmului, urmată de creșterea diametrului longitudinal și a celui transversal al cutiei toracice determină trecerea de la respirația de tip abdominal la respirația toracică.

La rândul lor, aerarea plămânilor și creșterea fluxului sanguin pulmonar duc la mărirea volumului și suprafeței respiratorii. Elasticitatea pulmonară crește până la vârsta de 20 de ani, mărind complianța plămânilor. Caracterul superficial al respirației sugarului este compensat prin frecvența mai mare a acesteia. Volumul aerului respirator crește cu vârsta, de la 15 cm^3, la 350–360 cm^3 la pubertate.

Debitul ventilator, de asemenea, crește de la 550 cm^3 la naștere, până la 4 500 cm^3 la 15 ani. Frecvența respiratorie scade cu vârsta, de la 30 de respirații/min la sugar, la 16 respirații/min la 15 ani.

Cordul, orizontalizat la sugar, se verticalizează cu vârsta, ajungând la 2 ani cu apexul în spațiul V intercostal pe linia mamelonară. Frecvența bătăilor cardiace descrește cu vârsta, de la 150 de bătăi pe minut la vârsta de 1 lună, la 120 de bătăi pe minut la 1 an și la 85 de bătăi pe minut la pubertate. Ritmul sinusal prezintă mari variații în primele săptămâni de viață. O aritmie respiratorie poate apărea fiind reprezentată de accelerarea pulsului în inspirație, urmată de rărire în timpul expirului.

Electrocardiograma prezintă unda T inversată în V_1–V_4 și axa electrică verticală după vârsta de 1 an. Echocardiograma evidențiază mărirea dimensiunilor cordului în raport cu vârsta copilului.

Presiunea arterială crește de la naștere și până la 20 de ani, cu aproximativ 2 mmHg pe an de vârstă în cazul presiunii sistolice și cu 0,5–1 mmHg pe an în cazul presiunii diastolice.

Tensiunea arterială sistolică a copilului se poate calcula după formula lui Kazemberg: $T = 80 + 2A$ (vârsta în ani) $\pm$ 10 mmHg.

Volumul sanguin diminuează postnatal, atingând valorile adultului, de 75–80 ml/kg/zi, la vârsta de 2–3 luni.

Hematopoieza la copil are loc în măduva osoasă, pentru seriile eritrocitară, granulocitară și trombocitară, iar cea limfocitară – în organele limfatice și măduvă. După vârsta de 6 luni, măduva hematogenă din diafize se transformă în măduvă grăsoasă, cu păstrarea potențialului hematopoietic.

În sângele periferic au loc, de asemenea, modificări importante odată cu înaintarea în vârstă a copilului.

Eritrocitele își micșorează diametrul și volumul, concomitent cu creșterea duratei lor de viață.

Numărul hematiilor scade la 5 milioane/mm^3 la băieți și la 4,5 milioane/mm^3 la fete în perioada pubertară. Hemoglobina diminuează la 11 g/dl în primii 2 ani, apoi crește progresiv până la vârsta de 14 ani, ajungând la 16 g/dl la băieți și 14 g/dl la fete.

Numărul leucocitelor scade lent până la vârsta de 4 ani, când acestea ating valorile definitive, de 7 000–8 000/mm^3. În formula leucocitară apare neutropenie de 30%, însoțită de limfocitoză, până la vârsta

de 4 ani. Formula leucocitară a adultului apare la 5–6 ani ai copilului. Trombocitele și factorii de coagulare se normalizează însă rapid după naștere.

Funcția digestivă prezintă fenomene de adaptare mecanică și chimică, corespunzătoare necesităților copilului impuse de vârstă. Dentiția de lapte sau temporară cuprinde 20 de dinți, ai căror muguri apar în perioada intrauterină. Erupția dinților de lapte are loc la vârsta de 6–8 luni în cazul incisivilor mediani inferiori, la 8–10 luni erup incisivii mediani superiori, la 10–12 luni incisivii laterali, la 18 luni primii molari superiori și inferiori, la 2 ani caninii, iar între $2^1/_2$–3 ani erupe a doua pereche de molari. Erupția dentară se poate însoți de sialoree, tumefierea mucoasei gingivale, ușoară indispoziție și insomnie. Concomitent se produc dezvoltarea musculaturii masticatorii și trecerea la alimentația diversificată.

Dentiția definitivă începe la 6–7 ani și este formată din 32 de dinți. La 7–8 ani erup incisivii mediani și laterali, la 9–10 ani premolarii, la 11–12 ani caninii și ultimii premolari, la 13–14 ani primii molari și până la 18 ani apar ultimii molari (măselele de minte).

În condițiile deficitului fiziologic al amilazei pancreatice, amilaza salivară asigură la sugar hidroliza amidonului. La rândul său, lipaza linguală participă la digestia lipidelor din lapte, împreună cu lipaza gastrică. Stomacul, fiind dispus transversal la sugar, se verticalizează după vârsta de 2 ani, pentru ca după 7 ani să ia forma de cârlig.

Secreția de gastrină și HCl crește, iar pH-ul sucului gastric coboară progresiv la 2,5–3,5 la sugarul alimentat natural.

Labfermentul are o activitate crescută în perioada de alăptare, în timp ce pepsinogenul atinge valorile de la adult la vârsta de 2 ani.

Activitatea motorie a stomacului prezintă particularități legate de felul alimentației și vârstă. În cursul alimentației lactate, stomacul se umple ca un recipient, iar evacuarea se realizează prin contracția întregii musculaturi gastrice, urmată de deschiderea ritmică a pilorului. Tonusul redus al cardiei favorizează regurgitația și vărsătura, ce pot fi prevenite prin poziția verticală a sugarului după alimentare. După diversificarea alimentației, ca și la copilul mare, evacuarea conținutului gastric se face prin mișcări peristaltice, urmate de deschiderea pilorului.

Intestinul copilului este mai lung decât al adultului, dacă este raportat la lungimea corporală. Raportul dintre lungimea intestinului și a corpului scade progresiv, în funcție de vârstă. Vilozitățile intestinale și glandele Lieberkühn se dezvoltă odată cu vârsta copilului. Secreția enzimatică crește paralel cu maturația morfologică a intestinului.

Activitatea enterokinazei crește de 4 ori la vârsta de 1 an și de 7 ori la vârsta de 4 ani, determinând activarea tripsinogenului și formarea de tripsină în cantități crescânde.

Amilaza și lipaza pancreatică sunt potențate la sugar de sursele salivară și gastrică, a căror activitate enzimatică este favorizată de pH-ul local.

În timp ce activitatea fermenților proteolitici pancreatici (tripsina și chimotripsina) este normală încă din prima lună de viață, lipaza și amilaza pancreatică se normalizează de abia la vârsta de 2 ani.

Absorbția este deplină de la naștere, atât în cazul aminoacizilor și acizilor grași, cât și al monozaharidelor.

Ficatul își mărește greutatea de 10 ori până la pubertate. Conținutul în glicogen al ficatului crește, de asemenea, cu vârsta. Funcția antitoxică a acestuia este însă deficitară la sugar, iar secreția biliară mai redusă.

Rinichii se dezvoltă rapid în primul an de viață, prezentând o creștere prioritară a zonei corticale, însoțită de îmbunătățirea corespunzătoare a filtrării glomerulare. Capacitatea de diluție și concentrare a urinei este însă limitată în primele 6 luni. Eliminarea ureei depinde de aportul de proteine, iar cea a acidului uric scade cu vârsta, rămânând însă superioară față de adult. Excreția creatininei crește de la 20 mg/kg/zi, la vârsta de 2 ani, până la 30–40 mg/kg/zi, la pubertate. Eliminarea bicarbonaților se realizează la un prag renal mai mic de 22 mOsm/l la sugari, comparativ cu adultul, la care pragul de eliminare variază între 24 și 26 mOsmol/l.

Urina sugarului alimentat natural are un pH de 6,8–7,8, contrar celui alimentat artificial, cu pH urinar doar de 5.

Diureza este de 75–100 ml/kg/zi la sugar, atingând 250–750 ml/zi. Până la vârsta de 10 ani variază între 600 și 1 200 ml/zi, pentru ca, ulterior, să ajungă la 1 000–1 500 ml/zi.

Densitatea urinei este de 1 010–1 012 la sugar şi 1 015 la copil. Golirea vezicii se realizează prin mecanism reflex la sugar, întregit de componenta voluntară după vârsta de 1–2 ani, când copilul percepe nevoia de evacuare a vezicii.

Frecvenţa micţiunilor este de 8–15 ori pe zi în perioada de sugar şi scade la 6–8 pe zi după ce se realizează controlul voluntar al vezicii.

Aparatul genital se dezvoltă lent până la pubertate. La fete, ovarele încep să crească de la vârsta de 8 ani, atingând maximum la 13–15 ani. Uterul creşte după 12 ani până la 18 ani. Examenul citohormonal evidenţiază, la pubertate, prezenţa celulelor acidofile secretoare în locul bazofilelor predominante până la apariţia ciclului menstrual. Menarha este precedată de leucoree.

La băieţi, testiculele cresc, de asemenea, lent până la vârsta de 10–11 ani, când apar primele mitoze în celulele germinale, cu formarea de spermatocite şi spermatide. La 15–16 ani se dezvoltă spermatogeneza şi se maturează celulele Leydig secretoare de hormoni testiculari.

Odată cu maturarea gonadelor se dezvoltă caracterele sexuale secundare şi funcţia de reproducere. Vârsta apariţiei pubertăţii prezintă variaţii individuale şi familiale, legate de alimentaţie, climă şi factori ambientali. Dacă în secolul trecut vârsta instalării pubertăţii la fete era de 16–17 ani, în prezent a coborât la 12–14 ani, datorită factorilor economico-sociali. La băieţi, pubertatea apare la 13–15 ani. Pubertatea durează 3-4 ani şi cuprinde următoarele etape:

– etapa prepubertară este dominată de secreţia hormonului somatotrop ca factor de stimulare a creşterii generale şi a saltului statural evident;

– etapa de debut a pubertăţii, în care au loc maturaţia organelor genitale şi secreţia hormonilor gonadali, stimulate de creşterea secreţiei de gonadotrofine hipofizare.

Sub influenţa hormonilor gonadotropi şi gonadali apar caracterele sexuale secundare specifice sexului. La fete începe dezvoltarea sânilor (telarha), însoţită de prezenţa pilozităţii pubiene şi axilare. Telarha precedă menarha (prima menstruaţie).

La băieţi, debutul pubertăţii este marcat de apariţia pilozităţii pubiene, axilare şi faciale, dezvoltarea musculaturii scapulare şi schimbarea vocii;

– etapa postpubertară corespunzătoare adolescenţei durează până la calcifierea cartilajelor de creştere sub influenţa hormonilor gonadotropi gonadali şi tiroidieni, ca factori de desăvârşire a maturizării organelor sexuale şi a dezvoltării neuro-psihice. Pubertatea poate fi precoce ori tardivă, de origine hipotalamo-hipofizară sau gonadică, cu repercusiuni de diferite grade asupra comportamentului sexual şi fertilităţii individului.

Creierul creşte într-un ritm constant, atingând la vârsta de 8 ani 95% din greutatea sa finală. Scizurile şi circumvoluţiunile se accentuează în primul an de viaţă. Mielinizarea căilor eferente are loc în acelaşi ritm cu al căilor aferente.

Controlul cortical asupra structurilor subcorticale este slab la sugar. La vârsta de 6 luni scoarţa controlează postura, la 9 luni motricitatea voluntară, la 1 an limbajul, iar la 2 ani controlul cortical se exercită asupra tuturor funcţiilor.

Electroencefalograma nu prezintă elemente de diferenţiere între diversele regiuni corticale în primele 3 luni de viaţă. Ulterior, apare organizarea topografică a activităţii electrice, mai întâi în zona occipitală şi apoi în cele două emisfere cerebrale. Până la vârsta de 18 luni predomină undele delta. După 2 ani apar undele teta şi ritmul alfa dominant în perioada copilăriei.

În prima copilărie predomină dezvoltarea şi adaptarea senzorială, indispensabilă funcţiei de percepţie şi cunoaştere. Aceasta este întregită de dezvoltarea motorie şi a limbajului, ca urmare a dezvoltării sistemelor nervos, muscular şi osos.

Dezvoltarea psiho-afectivă a copilului este puternic marcată de interacţiunile cu mediul familial şi social.

Aprecierea dezvoltării neuro-psihice a copilului se poate realiza cu ajutorul „baby testelor" ce utilizează ca repere ale dezvoltării motricitatea, limbajul, comportamentul senzorial şi social în funcţie de vârstă, la sugar şi copilul mic, sau determinând coeficientul de inteligenţă (QI) şi diversele reacţii psiho-senzoriale şi psiho-motorii în cazul perioadelor a II-a şi a III-a ale copilăriei.

Apărarea antiinfecţioasă cunoaşte o rapidă dezvoltare postnatală la toate nivelurile. Bariera mecanică naturală oferită de piele şi mucoase apare evidentă încă din perioada de sugar.

Imunitatea specifică celulară prezintă o creştere progresivă până la vârsta de 12 ani, după care diminuează. Timusul creşte în greutate până la pubertate, iar plăcile Payer cresc numeric până la 20 de ani. Pe de altă parte, imunitatea umorală se dezvoltă după naştere. Sinteza de imunoglobuline G începe la vârsta de 6–7 săptămâni şi prezintă o creştere progresivă până la 1 an, când atinge valorile adultului.

Imunoglobulinele M şi A se sintetizează de la vârsta de 5–6 zile şi cresc lent până la pubertate. Astfel, copilul, deşi primeşte imunoglobuline prin laptele de mamă, se înarmează cu întregul dispozitiv de apărare antiinfecţioasă specifică şi nespecifică încă din perioada de sugar.

17. FIZIOLOGIA SENESCENȚEI

Motto:
Din momentul în care ne naștem, timpul începe să ne ia viața înapoi.

(Seneca)

17.1. DATE GENERALE

Vârsta, ca durată a vieții, reprezintă timpul scurs de la naștere și până la o anumită etapă a existenței sau până la moarte. Ea prezintă o serie de particularități biologice, psihologice și mentale, specifice etapelor evolutive ale vieții, a căror cunoaștere este indispensabilă diferențierii normalului de patologic.

Prelungirea duratei medii de viață din ultimele decenii, însoțită de creșterea numărului de persoane a căror vârstă depășește 60 de ani, ridică o gamă variată de probleme specifice atât de sanogeneză, cât și de patogeneză a omului vârstnic. Dacă la începutul erei creștine vârsta medie la moarte varia, în lipsa mijloacelor de protecție sanitară, socială și tehnologică, în jurul a 30 de ani, la începutul secolului nostru aceasta era de 45–50 de ani, pentru ca spre sfârșitul lui să depășească 70 de ani (fig. 17.1).

În decursul actualului secol, omenirea a parcurs trei principale etape pe plan de morbiditate și de asistență sanitară. După o primă etapă dominată de boli infecțioase (tuberculoză, variolă, difterie, febră tifoidă etc.), a urmat etapa bolilor cronice (ateroscleroză, diabet, cancer etc.), care face loc actualmente celei de a treia etape, reprezentată de tendința la creștere a duratei medii de viață. În 1985, ponderea populației de peste 60 de ani era de 16,2% în America de Nord și de 17,6% în Europa. În România, îmbătrânirea demografică s-a accentuat după cel de al doilea război, deși prezintă o evidentă întârziere față de țările din apusul Europei. Ea a crescut de la 6,9% în 1930, la 15,6% în 1990.

Fenomenul îmbătrânirii demografice, fiind dependent de nivelul dezvoltării social-economice, va atinge indici de îmbătrânire de peste 20% în țările avansate până în anul 2000. În țara noastră se estimează că ponderea populației vârstnice va ajunge în anul 2000 la aproximativ 18%, iar durata medie de viață va fi de 70,3 ani. Ponderea crescândă a populației vârstnice impune cunoașterea particularităților funcționale ale senescenței fiziologice.

Senescența, ca proces biologic de îmbătrânire (de la latinescul *senescere* = a îmbătrâni), poate fi definită drept suma tuturor modificărilor (schimbărilor) morfo-funcționale cumulate în timp și care duc, în cele din urmă, la fenomene involutive de uzură, deteriorare și degradare progresivă, incompatibile cu viața. Spre deosebire de alterările generate de stări patologice, denumite procese patogenice, cele realizate de senescență *per se*, în afara stării de boală, poartă denumirea de procese eugerice.

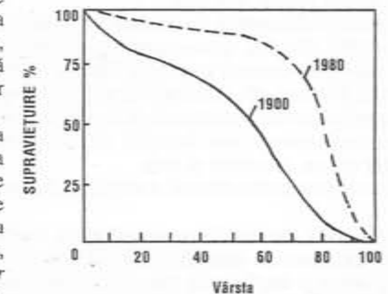


Fig. 17.1. Modificările curbei de supraviețuire în ultimii 80 de ani.

La rândul său, bătrânețea, ca stadiu evolutiv de vârstă, reprezintă ultima etapă a ontogenezei (vârsta a treia), cu

fiziologie proprie. În funcţie de numărul anilor, OMS împarte persoanele aparţinând vârstei a treia în vârstnici (60–75 de ani), bătrâni (76–90 de ani) şi foarte bătrâni (peste 90 de ani).

În general, procesele eugerice de îmbătrânire afectează în mod diferit structura şi funcţiile diverselor ţesuturi şi organe. În timp ce funcţiile de „rezervă" şi masa tisulară activă se reduc progresiv, funcţiile vitale persistă. Alterările survenite privesc fie degradarea unor structuri anatomice însoţită de supravieţuirea altora prevăzute cu o activitate compensatoare, ca în cazul nefronilor sau al fibrelor musculare, fie pierderea continuă de neuroni, urmată de scăderea progresivă a performanţelor senzitivo-senzoriale şi comportamentale.

La baza lor stau perturbări biochimice celulare generate de procesele de uzură şi alterare a reacţiilor adaptative generale şi locale agresionate timp îndelungat de solicitările variabile ale mediului extern ostil.

17.2. ASPECTE CELULARE ALE ÎMBĂTRÂNIRII

La nivel celular, procesele de senescenţă se caracterizează prin aglutinarea cromatinei în nucleu, invaginarea membranei nucleare, creşterea numărului de nucleoli şi reducerea reticulului endoplasmatic rugos, însoţite de scăderea sintezei proteice. Un rol determinant deţine reducerea numărului, mărimii şi activităţii oxido-reductoare a mitocondriilor, dublată de creşterea conţinutului celular în granule pigmentare de lipofuscină. Acumularea progresivă a acesteia este urmată de reducerea volumului citoplasmatic şi deprimarea proceselor plastice şi energetice celulare.

Fibroblastele umane, de exemplu, preluate de la persoane vârstnice şi cultivate *in vitro,* prezintă un număr mult mai limitat de diviziuni celulare decât cele recoltate de la tineri. Conţinutul acestora în 5´-nucleotidază şi cGMP creşte odată cu vârsta, în timp ce cAMP scade. Modificarea raportului existent între cAMP şi cGMP pare a fi unul din indicii metabolici de îmbătrânire la nivel celular.

Printre alterările celulare produse de senescenţă figurează şi cele de la nivelul sistemului limfoid, implicat în reacţiile de apărare imunitară. Îmbătrânirea se însoţeşte de fenomene de imunodeficienţă, ca urmare atât a involuţiei timice şi reducerii numărului şi activităţii limfocitelor T indispensabile imunităţii celulare, cât şi a formării de autoanticorpi şi ţesut amiloid din lanţurile uşoare ale imunoglobulinelor.

Din exemplele date rezultă că îmbătrânirea nu are o cauză unică. Diferenţierea structurală, metabolică şi funcţională celulară este dublată de procese de îmbătrânire, diferenţiată la nivel celular şi tisular, ale căror intensitate şi convergenţă duc cu timpul la disfuncţie terminală.

17.2.1. TEORII PRIVIND ÎMBĂTRÂNIREA BIOLOGICĂ

Dintre numeroasele teorii (autoimună, mutaţiei somatice, erorii genice, radicalilor liberi etc.) care încearcă să explice mecanismul de producere a fenomenului complex de îmbătrânire celulară, vor fi menţionate doar ultimele două. Prima, cunoscută sub denumirea de *teoria erorii genice,* se referă la alterarea sintezei proteice, ca urmare a defectelor survenite la nivelul genomului în transcripţia informaţiei de la ADN nuclear la ARN în moleculele de protein-enzime nou-formate. Conform ipotezei genelor determinante ale longevităţii (Cutler, 1982), îmbătrânirea este rezultatul efectelor secundare ale proceselor energo-metabolice normale din timpul vieţii. Acestea determină schimbări calitative ale expresiei genice, care duc la alterarea urmată de pierderea stabilităţii reacţiilor enzimo-chimice de diferenţiere şi dezvoltare celulară. Rezistenţa acestora la căldură, de exemplu, este mai redusă în cazul persoanelor vârstnice decât a enzimelor recoltate de la tineri. Dacă este vorba de o eroare a sintezei proteice sau de modificarea conformaţiei structurale a unor protein-enzime celulare implicate în mutaţiile somatice rămâne de stabilit. Sigură pare a fi pierderea controlului genic corect, indispensabil proceselor de diferenţiere normală generatoare a fenomenului de moarte celulară programată, denumit apoptoză.

Apoptoza este fenomenul natural de suicid celular determinat genetic ca urmare a degradării progresive a segmentului terminal al ADN, denumit telomer, de către enzima telomerază, până la un punct care duce la incapacitatea acizilor nucleici de a realiza sinteza de noi proteine. Spre deosebire de necroză,

care este o moarte celulară intempestivă, accidentală, produsă de o leziune chimică sau fizică, apoptoza reprezintă o modalitate fiziologică de moarte celulară programată genetic, generatoare de autodistrugere ireversibilă. Ea poate fi activată de unele substanţe celulare sau de o serie de procese supraadăugate de natură inflamatorie sau degenerativă, tumorală.

Modificările celulare normale sau patologice produse de apoptoză predomină la nivel nuclear şi mitocondrial, având la bază activarea caspazelor de către radicalii liberi ai oxigenului şi azotului.

Caspazele, în număr de cel puţin 11, sunt cistein proteaze celulare modulate atât în sens activator de către stresul oxidativ, cât şi în sens inhibitor, de oxidul nitric şi proteinele nitrozate ale stresului nitrozativ. Stresul oxidativ intensificând la vârstnici (până la 30%) oxidarea proteinelor, lipidelor şi glucidelor celulare favorizează activitatea caspazelor şi genelor oncogene (p53, ced-3 şi ced-4) inductoare de fenomene apoptotice. La rândul lor, genele oncogene bcl-2 inhibă apoptoza. Pe plan morfo-chimic, moartea prin apoptoză determină ratatinarea şi fragmentarea nucleului, carioliză şi cromatoliză însoţite atât de condensarea cromatinei nucleare sub formă de corpi apoptotici, cât şi de alterări ale membranelor mitocondriale. În cazul morţii prin necroză accidentală apar fenomene inverse, de gonflare edematoasă şi liză de tip inflamator produse de distrugerea membranelor şi organitelor celulare, urmate de alterarea cromatinei nucleare. Secvenţa modificărilor ultrastructurale celulare provocate de necroză şi apoptoză este următoarea (fig. 17.2).

Senescenţa, alterând echilibrul dintre proliferare, diferenţiere, supravieţuire şi moarte celulară, se însoţeşte de reducerea potenţialului replicativ şi de o rarefacţie celulară progresivă în majoritatea organelor, determinată de creşterea indicelui apoptotic.

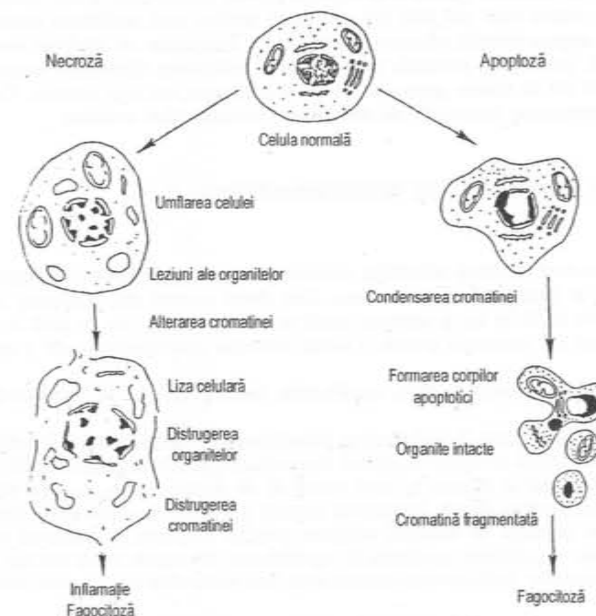


Fig. 17.2. Modificări ultrastructurale celulare produse de apoptoză şi necroză (după Adolphe şi colab., 1995).

Cea de a doua teorie, *a radicalilor liberi*, acordă atenție deosebită produșilor toxici rezultați din reducerea parțială a oxigenului de tipul anionului superoxid (O_2^-), peroxidului de hidrogen (H_2O_2) și radicalilor oxidril (OH^-). Creșterea acestora odată cu vârsta, la nivel tisular, celular și subcelular, a constituit baza de plecare a cercetărilor clinico-experimentale care atribuie radicalilor liberi derivați din oxigen un rol determinant în senescență. Conținând un electron nepereche, acești radicali liberi sunt puternic reactivi și ușor difuzibili, deși au o durată scurtă de viață.

Ei participă atât la realizarea unor procese fiziologice, cum sunt cele de transducere a energiei luminoase în semnal electric la nivel retinian, cât și la producerea degradărilor celulare, adeseori ireversibile. Acestea din urmă sunt consecințe fie ale distrugerii membranelor celulare, mitocondriale și lizozomale prin procese de peroxidare lipidică, fie ale alterării grupărilor tiolice din structura protein-enzimelor tiol-dependente.

Teoria radicalilor liberi derivați din oxigen a senescenței susține că îmbătrânirea este potențial tratabilă cu ajutorul substanțelor antioxidante de tipul vitaminelor C și E. În afara prelungirii duratei de viață, antioxidantele, reducând formarea de radicali liberi, ar produce inhibarea creșterii tumorale și ar întârzia declinul reacțiilor imunologice. Sunt puncte de vedere care atrag atenția asupra toxicității oxigenului și relațiilor de cauzalitate dintre oxigen și bătrânețe.

Referitor la limitele vieții, se știe că, odată cu procesul progresiv de îmbătrânire, are loc o scădere continuă a funcțiilor maximale tisulare și celulare. Potențialul de rezervă al acestora scade anual cu aproximativ 1,5%, fenomen involutiv dublat de reducerea exponențială a capacităților de adaptare, apărare și menținere în limite constante ale mediului intern supus solicitărilor stresante ale mediului extern. Hipoxia, printre altele, determină inhibarea extinderii prin transport activ a calciului intracelular și acumularea sa în mitocondrii și reticulul endoplasmatic, urmată de alterări celulare ireversibile.

Moartea naturală, având determinism genetic ca și nașterea, survine în momentul în care metabolismul energetic și funcțiile celulare reduse scad sub 20% din valorile de bază și când echilibrele homeostazice generale și locale nu mai pot asigura reacțiile adaptative metabolice și funcționale ale celulelor beneficiare. Conceptul de moarte naturală, produsă de procesele de involuție și îmbătrânire fiziologică avansată, este adeseori greu de diferențiat de cel de moarte prematură de cauză patologică sau prin accident. Cele două concepte sunt frecvent complementare, încercările de demarcare a acestora fiind arbitrare.

17.3. MODIFICĂRI CONFORMAȚIONALE

Prin alterările produse la nivel celular și subcelular, senescența determină modificări de diferite grade, nu numai pe plan metabolic și funcțional, ci și anatomic. Una dintre acestea este reducerea staturală. Pierderea în înălțime începe de la 30 de ani și continuă odată cu vârsta, într-un ritm de până la 1 cm în fiecare decadă. Ea se datorează atât curbaturii spinale și tasării discurilor intervertebrale, cât și aplatizării arcurilor plantare.

În afara acestora, un loc important îl dețin modificările conformaționale de cauză trofică sau degenerativă.

Lățimea umerilor scade, de asemenea, la ambele sexe, datorită reducerii masei musculare a deltoizilor, în timp ce circumferința toracală crește ca urmare a scăderii forței elastice pulmonare asupra cuștii toracice.

Greutatea corpului are tendință la creștere în jurul vârstei de 50 de ani, pentru ca, după 60 de ani, să scadă, mai frecvent la bărbat decât la femeie. Fenomenul creșterii ponderale la vârsta medie depinde de alimentație, stilul și standardul de viață. La vârstnici, creșterea greutății corporale se realizează pe seama acumulării de țesut adipos. Apa, ca principal constituent al organismului, din contră, scade atât din sectorul intracelular, cât și din cel extracelular. Deshidratarea tisulară apare mai evidentă la nivelul pielii (uscăciune, riduri etc.).

La scăderea greutății corporale contribuie nu numai deshidratarea și reducerea masei musculare, ci și fenomenele de atrofiere parțială a unor viscere (ficat, rinichi). Excepție face doar prostata, a cărei greutate se dublează la bărbatul vârstnic.

17.4. MODIFICĂRI FUNCȚIONALE LA NIVELUL DIVERSELOR ȚESUTURI ȘI ORGANE

Ca urmare a modificărilor metabolice și structurale, senescența afectează funcțiile diverselor țesuturi și organe, începând cu sângele și țesuturile de susținere și sfârșind cu organele neuro-endocrine implicate în reglarea și adaptarea organismului la solicitări.

Sângele, ca țesut lichid circulant format din elemente figurate suspendate în plasmă, poate prezenta variații de diferite grade ale ambelor sale componente.

– Eritrocitele pe măsură ce îmbătrânesc prezintă modificări biochimice și morfologice care determină scoaterea lor din circulație, după o durată medie de viață de 120 de zile. Ele pierd potasiu și devin fragile la presiune mecanică și osmotică. După 65 de ani poate apărea o scădere a numărului de eritrocite, a hematocritului și hemoglobinei. Viteza de sedimentare a hematiilor și vâscozitatea sângelui cresc ca urmare a modificărilor survenite în concentrația proteinelor plasmatice și, în special, a fibrinogenului. Volumul sanguin se menține în limite constante până la 80 de ani. Peste această vârstă se produce o creștere a raportului dintre volumul sanguin și masa de țesut activ.

Modificări semnificative apar și în cazul seriei albe. Granulocitele, de exemplu, prezintă o creștere a lobulației și conținutului în ARN, dublată de scăderea granulației și limfopoiezei. Numărul și funcțiile trombocitelor rămân nealterate. Hematopoieza scade însă cu vârsta, datorită înlocuirii măduvei osoase roșii cu măduvă galbenă, mai ales la nivelul oaselor lungi.

– Compoziția chimică a plasmei sanguine prezintă modificări minime la vârstnici, reprezentate de scăderea calciului ionizat și a bicarbonaților. După 50 de ani, bicarbonatul plasmatic scade cu aproximativ 1% în fiecare decadă, ducând la reducerea progresivă a pH-ului până la 7,30 în cazul vârstnicilor.

Țesuturile de susținere suferă, de asemenea, modificări odată cu vârsta, determinate de scăderea conținutului în apă și a componentelor sale din spațiile extracelulare în favoarea componentei solide. Ca urmare a acestor modificări, țesutul conjunctiv de suport intercelular își reduce conținutul substanței fundamentale atât în mucopolizaharide, dispuse sub formă de gel hidratat, cât și în proteine fibroase, colagen, elastină și fibre reticulare, sintetizate de către fibroblaste. În țesuturile care asigură mobilitatea, modificările substanței fundamentale privesc acidul hialuronic ca principal component al acesteia, iar, în cele de suport propriu-zis, condroitin sulfatul este afectat în mod predominant.

Maturația se însoțește de creșterea densității gelului hidratat și de scăderea conținutului în apă al substanței fundamentale. Difuziunea substanțelor prin membrana bazală bogată în glicoproteine și lipide este potențial perturbată, afectând nutriția celulară și procesele de reparație și vindecare tisulară. Ca urmare a solubilității și *turnover*-ului mai redus al colagenului, excreția hidroxiprolinei scade, în timp ce fibrele de colagen cresc ca număr și mărime, devenind mai stabile. Proprietățile mecanice ale acestora schimbându-se, este necesară o forță mai mare pentru a obține extensia lor dar, odată întinse, acestea revin lent la lungimea inițială.

Fibrele de elastină devin, de asemenea, mai rigide odată cu vârsta și se fragmentează sub influența întinderii continue, dând naștere pseudoelastinei. La rândul lor, fibrele reticulare ce se găsesc din abundență la tineri tind să fie înlocuite (ca și fibrele de elastină) de către colagen.

Faza de rigidizare crescândă în cazul vârstei înaintate se însoțește pe plan enzimatic de creșterea concentrației colagenazei, iar pe plan funcțional de reducerea mobilității și performanțelor fizice în general.

Cartilajele se deshidratează prin senescență, transformându-se în fibrocartilaje. Cartilajul articular hialin, care este translucid la tineri, devine opac și galben la vârstnici. Elasticitatea lui dispare, prezentând predispoziție la calcificare și transformare osoasă.

Cartilajele costale devin mai rigide, iar plămânii își pierd capacitatea de destindere datorită fibrozării. Pierderea hidratării nucleului pulpos al discurilor intervertebrale duce la compactarea vertebrelor și la reducerea staturii corporale.

Modificările țesutului conjunctiv produse de vârstă fiind globale, ele afectează în egală măsură și pielea, a cărei elasticitate se pierde progresiv.

Alterarea progresivă a matricei conjunctive influenţează şi distensibilitatea cardio-vasculară. Cordul devenind mai puţin distensibil, îşi diminuează contractilitatea, iar arterele elastice devin mai rigide.

Oasele pierd săruri minerale, contrar ţesutului fibros predispus la depuneri de calciu. Când pierderile depăşesc 10% apar fenomene de osteoporoză la vârstnici. La oasele lungi, pierderea de minerale este asociată cu remodelarea suprafeţei periostale. Canalele haversiene se lărgesc, iar spaţiul ce se dezvoltă este umplut cu ţesut fibros şi adipos. Reducerea zonei compacte a oaselor lungi scade rezistenţa acestora, predispunând la fracturi mai greu vindecabile la senescenţă.

Pierderea masei osoase este inegală la cele două sexe. Sexul feminin este mai expus la osteoporoză, mai ales după menopauză. Echilibrul dintre activitatea osteoblastică şi cea osteoclastică apare perturbat în absenţa hormonilor estrogeni. În lipsa estrogenilor circulanţi se intensifică activitatea osteoblastică a parathormonului, dublată de scăderea absorbţiei intestinale a calciului, datorită deficitului de vitamină D_3 hidroxilată. Demineralizarea se produce şi la nivelul vertebrelor, afectând ambele sexe vârstnice şi determinând fie deformarea în cocoaşă a coloanei vertebrale, fie tulburări ischemice cerebrale generate de pensarea arterelor din zona cervicală.

Muşchii prezintă scăderea progresivă a masei active până la 30%. Scăderea este neuniformă, interesând într-o măsură mai mare muşchii roşii. Pierderea masei musculare se realizează pe seama reducerii numărului şi mărimii fibrelor şi este dublată de acumularea lipofuscinei şi creşterea conţinutului în lipide. Concomitent cu reducerea lungimii fibrelor musculare active, spaţiul extracelular creşte, umplut fiind cu ţesut conjunctiv de susţinere. Reducerea forţei musculare rezultate poate fi parţial diminuată prin exerciţii fizice. Microscopic s-a constatat scăderea numărului de miofibrile şi proliferarea tubilor T, iar pe plan biochimic, reducerea ATP, glicogenului şi creatin fosfatului.

Electromiograma la vârstnici prezintă scăderea amplitudinii însoţită de prelungirea potenţialelor de acţiune individuale şi creşterea numărului de potenţiale polifazice. Perioadele refractare absolută şi relativă, de asemenea, cresc, în timp ce durata latenţei, contracţiei şi relaxării se alungeşte.

Pielea, situată la interfaţa dintre organism şi mediul înconjurător, îndeplineşte roluri multiple (teritoriu receptor, barieră impermeabilă, protecţie antimicrobiană, suprafaţă termoreglatoare).

Pe măsură ce pielea îmbătrâneşte, îşi reduce capacitatea de reînnoire (care la tânăr şi adult nu depăşeşte 2 luni), ca urmare a diminuării numărului de celule germinative. Rezistenţa joncţiunilor dintre epiderm şi corion scade, ca şi densitatea melanocitelor, producând paloarea caracteristică vârstnicului. Substanţa fundamentală se deshidratează, elementele fibrilare îşi pierd elasticitatea, iar pielea se subţiază şi se încreţeşte, mai ales la nivelul zonelor cu mobilitate mare, cum este cazul tegumentelor feţei. Creşterea şi albirea părului, de asemenea, sunt influenţate de vârstă. Încărunţirea părului după vârsta de 30 de ani se datorează reducerii activităţii melanocitelor.

Căderea părului începe la 30 de ani în cazul bărbaţilor şi după menopauză la femei. Secreţia glandelor sebacee scade după 60 de ani la femeie şi în jurul a 70 de ani la bărbat. Glandele sudoripare devin hiposecretoare, excepţie făcând doar cele de la nivelul scalpului.

Formaţiunile receptoare cutanate (corpusculii Meissner, Pacini etc.) scad ca număr şi sensibilitate, deşi densitatea terminaţiilor nervoase nu pare a fi afectată.

Pierderea ţesutului adipos subcutanat în multe părţi ale corpului reduce capacitatea acestuia de izolator termic.

Apărarea contra pătrunderii microorganismelor apare diminuată datorită atât uscăciunii pielii, cât şi reducerii celulelor Langerhans, prevăzute cu proprietăţi reticulo-endoteliale.

Dinţii cad mai mult din cauza neglijării igienei dentare decât a vârstei. Căderea dinţilor apare mai frecvent la nivelul maxilarului superior, ca urmare a degradării lor prin cariere sau alterare parodontală. Fluorizarea apei şi îmbunătăţirea igienei bucale, reducând incidenţa cariilor şi infecţiilor buco-dentare, pot evita sau temporiza edentaţia vârstnicilor. Procesul de degradare dentară priveşte atât smalţul, care se pigmentează şi se pierde prin atriţie, cât şi dentina, a cărei activitate odontoblastică reduce cavitatea pulpară până la obstruare completă. La acestea se adaugă slăbirea ligamentelor periodontale, atrofia gingivală şi resorbţia osoasă de la nivelul zonei alveolare.

Mucoasa bucală prezintă un oarecare grad de atrofiere şi uscăciune, ca urmare a secreţiei mai reduse de mucină şi salivă. Papilele filiforme şi circumvalate de pe suprafaţa limbii se atrofiază, diminuând sensibilitatea gustativă cu aproximativ 30% la vârsta de 70 de ani.

Aparatul respirator prezintă o gamă variată de modificări ale ventilaţiei pulmonare şi schimburilor gazoase de cauză toracică sau parenchimatoasă, alveolo-capilară. Pe măsură ce plămânii avansează în vârstă, volumul ocupat de căile respiratorii creşte în detrimentul teritoriului de schimb alveolar. Suprafaţa alveolară se reduce de la aproximativ 80 m^2 (la 30 de ani) la 65–70 m^2 la vârsta de 70 de ani.

Elasticitatea parenchimului pulmonar diminuează cu vârsta, datorită alterării fibrelor de colagen. Surfactantul pulmonar este, de asemenea, diminuat, ca urmare a reducerii numărului de pneumocite – tip II alveolare, secretoare de surfactant.

Complianţa toracelui scade la vârstnici din cauza calcificării cartilajelor costale şi accentuării curburii coloanei vertebrale. Ventilaţia pulmonară se realizează în aceste condiţii cu un efort muscular mai intens din partea muşchilor respiratori. Dintre volumele respiratorii, modificări majore în sensul creşterii prezintă volumul rezidual şi volumul expirator de rezervă. Ca urmare, capacitatea reziduală funcţională creşte, în timp ce capacităţile vitală şi inspiratorie scad. Schimburile gazoase la nivel alveolo-capilar, de asemenea, scad, datorită reducerii suprafeţei de schimb alveolare. Conţinutul în 2,3-difosfogligerat al hematiilor fiind mai mic, curba de disociere a oxihemoglobinei este mutată la stânga, iar descărcarea oxigenului în ţesuturi se realizează mai greu.

Sistemul cardio-vascular este afectat de senescenţă ca urmare a modificărilor survenite la nivelul ţesutului muscular şi de susţinere din cord şi vase, cu răsunetul funcţional corespunzător asupra contractilităţii, distensibilităţii şi elasticităţii arborelui vascular şi a motopompei biologice.

Greutatea cordului raportată la cea a corpului tinde să crească, în timp ce capacitatea de adaptare hipertrofică la diversele solicitări stresante scade. Conţinutul miocardic în ţesut conjunctiv şi pigment lipofuxinic creşte odată cu vârsta, iar mitocondriile scad ca mărime. Valvulele cardiace prezintă adeseori depozite calcare şi tendinţă la fibrozare. La nivelul arterelor apar alterări structurale determinate de creşterea colagenului şi reducerea ţesutului elastic, însoţite de reducerea complianţei vasculare. Reducerea expansiunii aortice este compensată de îngroşarea peretelui arterial şi de hipertrofia ventriculului stâng după 60 de ani.

Venele devin sinuoase şi prezintă varicozităţi în zonele supuse presiunilor crescute, ca urmare a alterării intimei şi tunicii medii. Capilarele prezintă, de asemenea, îngroşări ale membranei bazale, cu consecinţe negative asupra schimburilor lichidiene şi nutritive tisulare.

La nivelul miocardului, atât faza izometrică, de punere în tensiune a fibrelor musculare cardiace, cât şi durata fazei de relaxare sunt prelungite. Platoul potenţialului de acţiune a fibrei miocardice este, de asemenea, alungit, ca urmare a alterării dinamicii calciului la nivel celular. Reactivitatea modulului sino-atrial şi a cardiomiocitelor la stimularea beta-adrenergică scade după 60 de ani.

Procesul progresiv de fibrozare afectează atât celulele nodale, cât şi miocardul contractil. Perioada de preejecţie şi sistola electro-mecanică se lungesc, ca urmare a scăderii forţei de contracţie a miocardului. Debitul cardiac scade cu aproximativ 1% pe an de vârstă între 20 şi 80 de ani, datorită atât hiposistoliei, cât şi reducerii frecvenţei cardiace. Reacţiile adaptative de tip bradicardizant sau tahicardizant sunt mai slabe la vârstnici decât la tineri şi adulţi.

Lucrul mecanic al inimii scade cu vârsta, în timp ce rezistenţa vasculară periferică creşte anual cu 1% după 40 de ani, determinând reducerea fluxului sanguin cerebral, splanhnic şi cutanat. Scăderea debitului de perfuzie a rinichilor poate atinge după 40 de ani 50% iar a creierului 20%.

La rândul său, presiunea arterială creşte, prezentând valori mai mari ale maximei decât ale minimei.

La persoanele foarte vârstnice, presiunea minimă (diastolică) poate chiar scădea. Revenirea la valorile normale atât a frecvenţei cardiace, cât şi a presiunii arteriale perturbate de un efort oarecare se realizează mai lent la senescenţă.

Rinichiul vârstnic prezintă alterări vasculare şi tubulare de diferite grade, compatibile însă cu funcţiile sale depuratorii bazale. Numărul anselor capilare glomerulare este mai mic, iar arterele arcuate şi interlobare devin sinuoase. Capilarele glomerulare degenerate sunt supleate de prezenţa unor *by-pass*-uri arteriolare, mai ales în glomerulii juxtamedulari. La nivelul vaselor peritubulare apar o serie de benzi musculare longitudinale şi înlocuirea musculaturii netede cu colagen. Celulele interstiţiale din zona medulară renală sunt înlocuite cu materialul extracelular conjunctiv. Alterarea interstiţiului medular, dublată de pierderile glomerulare juxtamedulare, duce la reducerea capacităţii de filtrare şi concentrare a urinei la vârstnici.

Greutatea rinichilor scade progresiv după 40 de ani, atingând în cazul vârstei avansate doar 70% din valoarea constatată la adult. Ca urmare, debitul sanguin de perfuzie renală diminuează odată cu vârsta. La 80 de ani, perfuzia renală poate scădea până la 50% din cea a adultului tânăr. Pierderea capacităţii de concentrare a urinei se datorează insuficientei secreţii de renină a aparatului juxtaglomerular, cu răsunetul corespunzător asupra formării de angiotensină, secreţiei de aldosteron şi hormon antidiuretic.

Capacitatea de a forma şi excreta amoniac este, de asemenea, redusă, ca urmare a scăderii reabsorbţiei tubulare. Participarea rinichiului la menţinerea echilibrului acido-bazic este mai puţin afectată şi este dependentă de viteza de corecţie a celorlalte dezechilibre homeostazice.

Tubul digestiv este afectat de senescenţă pe două principale căi:

1) slăbirea capacităţii de proliferare şi refacere a epiteliului tractului digestiv;

2) distrugerea şi pierderea de neuroni ai sistemului nervos enteric care coordonează activitatea motorie şi pe cea secretorie digestivă prin plexurile submucos şi mienteric.

La nivelul *cavităţii bucale* are loc pierderea progresivă a dentiţiei, urmată de tulburarea masticaţiei şi reducerea secreţiei salivare. Protezarea alterează sensibilitatea gustativă şi accentuează deficitul secretor de mucus şi ptialină salivară.

La nivel *esofagian* pot apărea perturbări ale deglutiţiei, determinate de lipsa de coordonare a mişcărilor peristaltice cu funcţia sfincteriană a esofagului. Ca rezultat al disfuncţiei respective se produce întârzierea intrării alimentelor în stomac. Sfincterul esofagian inferior, nerelaxându-se la sosirea undei peristaltice, creează senzaţia de plenitudine substernală şi pericolul aspiraţiei la persoanele vârstnice care se alimentează în poziţie clinostatică.

La nivelul *stomacului* se constată adeseori fenomene de gastrită atrofică şi o prelungire a timpului de golire gastrică.

Testele de stimulare a secreţiei gastrice pun în evidenţă o reducere a capacităţii secretorii după 40 de ani, mai frecventă la bărbaţi decât la femei. Scăderea acidităţii gastrice este dublată de cea a secreţiei de pepsină. În gastrita atrofică se constată uneori reducerea secreţiei de factor intrinsec şi predispoziţie la anemie pernicioasă.

Suprafaţa de absorbţie a *intestinului subţire* este semnificativ diminuată la vârstnici, datorită reducerii înălţimii vililor şi aplatizării mucoasei. Cu toate acestea, absorbţia principalelor nutrimente nu apare tulburată la persoanele vârstnice. Absorbţia mai redusă a calciului ţine de insuficienta resorbţie a vitaminei D.

Pancreasul nu prezintă modificări semnificative ale funcţiei sale exocrine, cu răsunet important asupra digestiei. Intoleranţa la lipide a unor vârstnici nu pare a fi de cauză pancreatică.

Ficatul, care reprezintă 2,5% din greutatea corporală a adultului, pierde progresiv din greutate începând de la vârsta de 40 de ani. La bătrâni, greutatea ficatului atinge 1,5% din greutatea corporală. Hepatocitele rămase devin mai mari şi multinucleate. Deşi mai redusă, sinteza hepatică se menţine la un nivel suficient de ridicat. Capacitatea de metabolizare a diverselor droguri este însă mai redusă.

Intestinul gros prezintă la vârstnici diferite grade de atrofie a mucoasei, hipertrofia muscularis mucosae şi atrofia musculaturii propriu-zise. Asociate cu creşterea presiunii luminale, aceste modificări predispun la producerea diverticulilor.

Pe de altă parte, pierderea de celule nervoase enterice generează fenomene de incoordonare a motilităţii, ce predispun la constipaţie. Aceasta este de fapt multifactorială. Constipaţia vârstnicului are la bază nu numai scăderea tonusului şi a motilităţii colice, ci şi creşterea pragului de excitaţie a receptorilor implicaţi în reflexul de defecaţie, precum şi regimul cu fibre proteice sau abuzul de laxative.

Sistemul endocrin, având un rol primordial în realizarea şi menţinerea mecanismelor reglatoare şi adaptative, prezintă importante schimbări morfo-funcţionale la persoanele vârstnice. Acestea ţin atât de ţesutul glandular specific al unei anumite glande, cât şi de formaţiunile nervoase coordonatoare ale activităţii sale secretorii (hipotalamus) şi densitatea receptorilor de la nivelul organelor-ţintă.

Hipofiza nu îşi modifică greutatea, dar prezintă o reducere a vascularizaţiei şi o creştere a conţinutului în ţesut conjunctiv la persoanele vârstnice. În timp ce cresc celulele cromofobe, scad numeric celulele eozinofile (secretoare de hormon somatotrop şi prolactină). Cu toate acestea, conţinutul în hormon de creştere al hipofizei anterioare nu se modifică în funcţie de vârsta avansată. La persoanele vârstnice, secreţia de somatotrop nu mai creşte în timpul somnului şi nici în efortul fizic, ca la tineri şi adulţi.

Prolactina plasmatică are tendinţă la creştere la bărbatul vârstnic şi la scădere după menopauză la femeie.

Tirotropina, deşi nu prezintă schimbări plasmatice semnificative, răspunsul secretor al hipofizei la administrare de TRH este mai slab. Corticotropina se menţine în limite normale atât la nivel hipofizar, cât şi în plasmă, în condiţii bazale sau de stres.

Gonadotrofinele (FSH, LH) se menţin la un nivel ridicat la ambele sexe vârstnice, datorită lipsei de control al secreţiei lor hipofizare de către hormonii periferici prin reacţii normale de *feed-back* negativ.

Vasopresina prezintă, de asemenea, valori circulante mai mari la vârstnici decât la tineri, cu răspuns exagerat la stimulii osmotici.

Suprarenalele scad uşor în greutate după 50 de ani, cu acumulare de ţesut conjunctiv şi pigment în tot cortexul. Nivelul glucocorticoizilor, ritmul circadian şi capacitatea de răspuns la ACTH rămân normale. Concentraţia plasmatică a aldosteronului scade ca urmare a deficitului secreţiei de renină formatoare de angiotensină aldosteron-eliberatoare. Androgenii scad odată cu înaintarea în vârstă.

Pancreasul îşi menţine structura şi secreţia hormonală bazală în limite normale, dar prezintă un oarecare grad de deteriorare a toleranţei la glucoză, ce poate începe la adultul de vârstă medie. Această întârziere a răspunsului hormonal priveşte atât secreţia de insulină, cât şi pe cea de glucagon.

Tiroida involuează mai mult pe plan structural decât funcţional. Diametrul folicular, înălţimea epiteliului şi conţinutul folicular în coloid scad, fără modificări semnificative ale secreţiei tiroidiene. În timp ce concentraţia plasmatică a tiroxinei rămâne neschimbată, triiodtironina scade cu vârsta, datorită incapacităţii de conversie a T_4 în T_3 la nivel hepatic.

La nivelul *paratiroidelor* se produce o acumulare de ţesut adipos până la 40% din greutatea glandelor. La bărbat are loc o creştere a secreţiei de parathormon până la 50 de ani, după care urmează revenirea la valorile iniţiale din tinereţe. La femeie, din contră, creşterea se menţine şi după menopauză, predispunând la osteoporoză.

Ovarele prezintă o scădere în greutate şi reducerea numărului de foliculi după 30 de ani. Înaintea menopauzei diminuează şi capacitatea de formare a corpului galben. Ovulele formate în ultima fază a vieţii reproductive au o viabilitate mai redusă, iar riscul abnormalităţii cromozomiale este mai mare. Lipsa hormonilor ovarieni, dublată de excesul de gonadotrofine circulante, generează simptomele caracteristice climaxului.

Organele sexuale secundare femele involuează după 50 de ani. Se realizează pierdere progresivă a colagenului şi elastinei, determinând involuţia uterului şi retracţia vaginului şi trompelor. În lipsa estrogenilor se produce keratinizarea şi uscăciunea mucoasei vaginale. Fenomene involutive apar şi la nivelul glandelor mamare, reprezentate de atrofia acinilor glandulari şi reducerea ţesutului adipos.

Testiculele nu-şi modifică semnificativ greutatea, deşi prezintă o creştere a ţesutului fibros în spaţiile intertubulare. Secreţia celulelor germinative – Sertoli – continuă, iar cea a celulelor interstiţiale – Leydig, – scade cu vârsta. Ca urmare, producerea de spermă cu un procentaj de până la 70% spermatozoizi activi poate apărea până la 70 de ani, cu tot deficitul secretor progresiv de hormoni androgeni.

Organele sexuale secundare masculine prezintă modificări importante odată cu vârsta. Prostata se hipertrofiază progresiv, pe seama acumulării de ţesut conjunctiv. Musculatura netedă a penisului se atrofiază, iar veziculele seminale acumulează cantităţi mari de pigment granular.

Virilizarea suferă, de asemenea, un proces lent de involuţie.

Sistemul nervos este afectat de senescenţă atât pe plan structural, cât şi din punct de vedere metabolic, cu consecinţe funcţionale variabile.

Greutatea creierului scade la vârsta de 80 de ani cu aproximativ 7%, respectiv 100 g, ca urmare a reducerii ariilor corticale, mai ales anterioare. Se produce o pierdere continuă atât de corpi celulari neuronali, cât şi de fibre neuronale, estimată la 50 000 de neuroni pe zi din totalul de 10 bilioane. Plasticitatea mare a ţesutului nervos cerebral supleează însă aceste pierderi zilnice.

Celulele Golgi de tipul II sunt în mod particular afectate, iar celulele piramidale ale stratului III cortical îşi pierd dendritele de asociaţie orizontală. Cele mai mari pierderi apar în girusurile precentral şi temporal superior şi în aria striată.

Pierderi similare apar şi în cerebel, dar mai tardiv. Nucleii trunchiului cerebral sunt puţin afectaţi, cu excepţia nucleului locus coeruleus, care prezintă pierderi neuronale după 65 de ani.

La nivelul nervilor periferici se înregistrează reducerea fibrelor atât aferente, cât şi eferente.

Modificările nervoase produse de senescență afectează nu numai neuronii, ci și celulele gliale. La nivel neuronal, axonii prezintă fenomene de degenerescență neuro-axonală, caracterizate prin lipsa tecii de mielină și prezența unor umflături cilindraxonale. Astfel de procese degenerative pot fi observate la 30% din persoanele vârstnice, mai ales la nivelul cordoanelor medulare posteriore. La nivelul corpului neuronal apare pigmentul autofluorescent lipofuscina, denumită și „pigmentul bătrâneții", ca produs de peroxidare al elementelor structurale neuronale. De aici, utilitatea vitaminei E în tratamentul oboselii nervoase.

După 60 de ani, numărul microtubilor neuronali scade, iar la nivelul hipocampusului pot apărea fenomene de degenerescență granulo-vasculară. În locul microtubilor se produc o serie de împletituri neuro-fibrilare, care sunt de fapt microtubuli aranjați în dublu helix. Aceste modificări sunt caracteristice demenței senile de tip Alzheimer și se prezintă fie sub formă de zone distincte sau coalescente de plăci degenerative interstițiale.

Degenerarea dendritică cu acumulare de amiloid duce după vârsta de 60 de ani la apariția plăcilor neuritice senile în cortex și mai rar în hipotalamus și sistemul limbic. Neuronii adiacenți pot dezvolta o sinaptogeneză reactivă prin înmugurire axonală, restabilind parțial circuitul pierdut. Celulele gliale se hipertrofiază la vârstnici, mai ales în teritoriile sinaptice. Numărul astrocitelor nu este afectat, în timp ce densitatea oligodendrogliilor scade.

Mediatorii transmiterii chimice interneuronale sintetizați în corpul neuronal migrează mai lent de-a lungul fibrei axonale la vârstnici, contribuind la creșterea întârzierii sinaptice și la lentoarea răspunsului postsinaptic. Transportul axonal perturbat deține un rol fundamental în geneza bolilor degenerative centrale și periferice. Alterarea proceselor metabolice ale sintezei, transportului, eliberării sau acțiunilor exercitate de substanțele mediatoare în teritoriile postsinaptic și presinaptic influențează profund reacțiile comportamentale și sistemele reglatoare neuro-umorale centrale.

Sistemul colinergic cerebral este implicat la vârstnici atât în scăderea capacității de memorare, cât și în producerea parkinsonismului și bolii Alzheimer. Spre deosebire de colin acetilază care scade, activitatea acetilcolinesterazei crește. Rezultatul este reducerea conținutului în acetilcolină al creierului la vârstnici.

Enzimele implicate în biosinteza catecolaminelor, de asemenea, scad cu vârsta, în timp ce monoaminoxidaza (MAO) prezintă o activitate mai intensă. În felul acesta, concentrația noradrenalinei în creierul mijlociu scade cu 40–50% după 70 de ani. Conținutul în dopamină al căilor nigro-striate fiind într-o continuă scădere, după 60 de ani stă la baza tremurului parkinsonian. Acesta beneficiază parțial de tratamentul de substituție cu L-DOPA și inhibitori ai MAO.

Reflectivitatea medulară apare deprimată, iar timpul de reacție se alungește cu aproximativ 30% la vârstnici.

Sensibilitatea senzitivo-senzorială prezintă, de asemenea, importante modificări. Sensibilitatea cutanată scade, ca urmare a degradării receptorilor încapsulați și a discurilor Merkel. Pragul crescut al sensibilității dureroase este inversat la persoanele foarte vârstnice, din cauza degradării pielii și a expunerii unui număr mai mare de fibre nervoase libere la stimulii nociceptivi.

Sensibilitatea proprioceptivă își pierde acuratețea datorită atât reducerii numărului de receptori din capsulele articulare, cât și deteriorării fibrelor nervoase din cordoanele posterioare.

Diminuarea auzului și văzului are o evoluție liniară cu vârsta și se datorește modificărilor survenite nu numai la nivelul segmentului receptor periferic, ci și al căilor eferente și proiecțiilor corticale ale analizorului senzorial respectiv.

În cazul auzului, membrana timpanică devine mai rigidă, ca urmare a creșterii rigidității lanțului de oscioare. Atât membrana bazilară, cât și membrana Reissner sunt mai groase, datorită depozitării lipidice și dezvoltării țesutului conjunctiv. Alterări progresive au loc la nivelul organului Corti și neuronilor căii auditive.

Scăderea sensibilității auditive la vârstnici este mai evidentă pentru frecvențele înalte.

Vederea este afectată de senescență pe mai multe căi. Dispariția grăsimii retroorbitare determină recesia globului ocular.

Pierderea de țesut elastic al sprâncenelor și pleoapei superioare predispune la ptoză și ocluzie a câmpului vizual superior. Corneea devine mai sferică și mai subțire, ca urmare a pierderii de endoteliu cornean. Camera anterioară devine mai mică, ca rezultat al îngroșării cristalinului, în timp ce diametrul pupilei este redus, diminuând cantitatea de lumină ajunsă la retină. La 60 de ani, lumina ce ajunge la retină reprezintă doar o treime din cea de la vârsta de 20 de ani.

Umoarea apoasă prezintă o pigmentație autofluorescentă de culoare gălbuie. Cea mai evidentă modificare a acuității vizuale la vârstnici este presbiopia, reprezentată de pierderea acomodării la vederea de aproape, ca urmare a reducerii flexibilității cristalinului și creșterii diametrului său antero-posterior. Acomodarea se realizează mai lent, datorită scăderii forței contractile a mușchilor ciliari. Corpul vitros își pierde hidratarea, favorizând formarea unor componente mucoide, observate sub formă de flocoane în câmpul vizual.

Densitatea receptorilor retinieni scade mai ales la nivelul foveei centrale, ducând la diminuarea acuității vizuale. Procesele fotochimice ale vederii scad în intensitate odată cu vârsta, afectând adaptarea la întuneric și lumină.

Aparatul vestibular prezintă adeseori semne de degenerare a maculei de la nivelul saculei și utriculei. Datorită acestui fapt, persoanele vârstnice sunt mai rezistente decât tinerii adulți la răul de mișcare.

Reacțiile somato-vegetative induse de proba rotatorie sunt mai lente și mai slabe la vârstnici, ca urmare a reducerii eliberării mediatorilor chimici și acțiunii lor specifice la nivelul organelor efectoare.

În general, senescența, reducând reactivitatea atât a teritoriilor receptoare, cât și a centrilor, căilor și organelor efectoare realizează stabilirea și menținerea echilibrelor homeostazice ale vârstnicului la un nivel mai scăzut decât al adultului tânăr, compatibil însă cu starea de sănătate, adeseori greu de diferențiat de sfera patologicului. Diferența între senescența fiziologică și cea patologică poate fi stabilită numai de către clinician, pe baza examenului clinic și paraclinic, de explorare funcțională, instrumentală și biochimică de specialitate.

Pentru a menține starea de sănătate a vârstnicului în limitele senescenței fiziologice, grevată de multiple deficite morfo-funcționale posibile, este necesar să se țină seama că activitatea fizică și intelectuală apare benefică marilor funcții ale organismului și vitalității.

Viața activă adecvată vârstei exercită efecte sanogenetice atât pe plan biologic, cât și din punct de vedere psihologic. Ea asigură normalitatea funcțiilor somato-vegetative, comportamentale și ideative și, totodată, pune la adăpost de fenomenele depresive provocate de sedentarism și solitudine.

Întregind viața activă cu măsuri igieno-dietetice, pentru a se evita riscul hiperponderabilității sau îmbolnăvirii și, la nevoie, cu proceduri kineziterapice corespunzătoare vârstei (mișcare în aer liber, gimnastică respiratorie, masaj local sau general etc.), se pot adăuga „ani vieții și viață anilor".

18. FIZIOLOGIA APARATULUI LOCOMOTOR

Rezultat al unei îndelungate filogeneze şi al unei ontogeneze nu puţin complicate, corpul omenesc şi-a dezvoltat un dispozitiv de postură şi mişcare adecvat activităţilor sale complexe prin interacţiunea sa continuă cu mediul înconjurător. Acesta a fost asimilat, în accepţiunea modernă, cu noţiunea unui adevărat aparat locomotor, dotat cu roluri statice şi kinetice, pe cât de multiple şi diverse, pe atât de importante.

18.1. MIŞCAREA, POSTURA ŞI DEZVOLTAREA FUNCŢIEI LOCOMOTORII

Înţeleasă în sensul deplasării ansamblului organismului sau al unor părţi din acesta în spaţiu, activitatea locomotorie ia formele cele mai diferite în cursul dezvoltării filogenetice. De la mişcarea de cicloză ameboidală, ciliară sau flagelară a organismelor monocelulare prevăzute cu dispozitive contractile nemusculare (pseudopode, membrane ondulante, cili şi flageli), motricitatea a câştigat treptat noi atribute în cadrul activităţii contractile a celulelor musculare înalt diferenţiate.

Dotate cu structuri contractile distincte (miofibrile), aceste celule au devenit capabile fie de o activitate autonomă (miocard, muşchi neted) modulată de sistemul vegetativ, fie de o activitate voluntară (muşchi striat scheletic) iniţiată şi adaptată celor mai variate cerinţe de către sistemul nervos somatic.

Perfecţionarea continuă a locomoţiei, în strânsă conexiune cu cea a sistemului nervos somatic şi vegetativ a permis organismelor animale, în evoluţia lor filogenetică, să dispună de posibilităţi din ce în ce mai complexe de activitate motorie statică şi dinamică în lupta lor pentru satisfacerea în primul rând a instinctelor vitale de hrănire, apărare şi perpetuare.

Începând de la statica şi mişcarea reptiliană, caracteristică târâtoarelor, şi trecând prin „cvadrupedia" animalelor patrupede şi „brahiţia" primatelor, centrul de greutate a suferit o deplasare spre partea posterioară a corpului, ajungând ca la specia umană să fie localizat la nivelul trunchiului, în dreptul celei de-a doua vertebre lombare. Aceasta a oferit omului un tip net evoluat de postură şi locomoţie, denumit „bipedie", care permite poziţia verticală şi folosirea în mod obişnuit a membrelor inferioare pentru statică şi mişcare.

Încă din viaţa uterină, fiinţa umană este dotată cu necesitatea reflexă a mişcării, care se face simţită chiar de la sfârşitul primei jumătăţi a sarcinii.

Odată cu naşterea, copilul face o serie de mişcări dezordonate, care au la bază o simplă înlănţuire de reflexe dobândite filogenetic.

Începând de la prima lună şi până la vârsta de 5 ani, funcţia locomotorie parcurge o lungă şi complicată cale de dezvoltare, care reflectă în bună parte evoluţia filogenetică a posturii şi locomoţiei la animale.

Legată de formarea unui ansamblu de deprinderi posturale şi kinetice elementare, locomoţia are, la rândul său, o influenţă hotărâtoare asupra dezvoltării vorbirii, gândirii şi tuturor celorlalte activităţi nervoase superioare proprii fiinţei umane.

18.2. ELEMENTE DE MORFO-FIZIOLOGIE OSOASĂ

Participant activ la evoluţia anatomică şi la realizarea unei forme normale a corpului, aparatul locomotor dirijează întreaga activitate stato-dinamică de postură şi mişcare a organismului în cele mai variate circumstanţe de solicitare.

El este alcătuit în principal din două sisteme bine distincte, unul cu rol de susţinere şi de mobilizare pasivă, reprezentat de sistemul de pârghii osteo-articulare, şi altul care acţionează activ asupra primului, format din ansamblul de muşchi cu nervii lor motori, cunoscut sub numele de sistem neuro-muscular.

Pentru o mai bună sistematizare în sens analitic şi sintetic, se vor prezenta mai întâi cele două dispozitive (osteo-articular şi neuro-muscular), cu caracteristicile lor morfo-funcţionale esenţiale, urmând ca în final să fie expuse succint unele date referitoare la mecanismele posturii şi locomoţiei umane, cât şi ale mijloacelor de reglare şi adaptare pentru diversele activităţi motorii iniţiate de organism prin aparatul său locomotor.

18.2.1. OSUL CA ŢESUT

Oasele sunt incluse, alături de ligamente, tendoane şi cartilaje, în clasa ţesuturilor conjunctive şi reprezintă o importantă parte atât a suportului mecanic şi de menţinere a integrităţii structurale scheletice, cât şi a celui de transmitere a forţei de la elementele active (neuro-musculare) la cele pasive (osteo-articulare) ale aparatului locomotor.

Ca şi celelalte componente conjunctive, din punct de vedere structural, oasele sunt compuse din două compartimente majore: celule şi matricea extracelulară. Celulele (condroblaste, condrocite, osteoblaste osteocite şi fibroblaşti) ocupă 3% din volumul total osos şi iau parte la sinteza şi secreţia componentelor organice; acestea sunt asamblate într-o reţea distinctă, organizată sub forma unei matrice extracelulare, în care componenta organică osteoidă este puternic mineralizată şi vascularizată. Conţinutul hidric reprezintă 8% din volumul total osos; 65% din greutatea uscată este reprezentată de minerale şi 35% de matricea organică, în care derivaţii de colagen sunt majoritari (95%).

18.2.1.1. Bazele morfo-fiziologice ale formării, creşterii şi dezvoltării sistemului osos

Formarea oaselor. Este un proces complex de formare a materialului osteogen prin două variante esenţiale: intramembranară şi endocondrală (cu alternativa pericondrală sau periostică).

a) *Osteogeneza intramembranară* implică osteoblastele diferenţiate direct din mezenchim, care secretă matricea osteoidă utilizată ca substrat pentru mineralizare. Acest tip de osteosinteză stă la baza formării oaselor craniului şi masivului facial, parţial a claviculei şi mandibulei, cât şi a întregului ţesut periostic.

b) *Osteogeneza endocondrală* asigură formarea restului scheletului din ţesut cartilaginos. Procesul are loc pe modelul cartilaginos, trecând prin stadii succesive spre maturare. Iniţial se produce o hipertrofie a condrocitelor din zona centrală a diafizei, urmată de invazia în teritoriu a vaselor nutritive, apariţia centrilor primari de osificare şi, în final, formarea centrilor secundari de osificare epifizară.

Creşterea osoasă este însoţită de mărirea masei şi grosimii oaselor prin depunere periostică în cadrul procesului de osificare intramembranară, în timp ce canalul medular se extinde prin resorbţie endostală, iar oasele se alungesc prin osificare endocondrală.

Discul cartilajului de creştere dintre diafiză şi epifiză, ca parte integrală a plăcii de creştere, este sediul osificării endocondrale. Prezintă zone distincte de osteogeneză la nivelul suprafeţelor epifizare şi diafizare, unde procesul de osteoformare este mai rapid.

Factorii de control ai creşterii, modelării şi maturării osoase. Procesele fundamentale de creştere şi maturare osoasă sunt sub controlul permanent a numeroşi factori modulatori, la care se adaugă zestrea

genetică – evoluţia ontogenetică şi neonatală, factorii nutriţionali-metabolici, biochimici, farmacologici, circulatori, de vârstă şi, în mod particular, cei biomecanici din solicitările fizice.

Factorii modulatori ai creşterii osoase sunt modulatori organici ex-nutriţionali ai modelării şi remodelării din timpul creşterii osoase, prin facilitarea fie a resorbţiei, fie a osteoformării:

– factorii stimulatori ai *osteolizei* sunt de natură hormonală: parathormon, glucocorticoizi sau o serie de factori locali în care se includ – factori de creştere de tip epidermal (EGF), fibroblastic (FGF), transformator (TGF), factorul de activare a osteoclastelor, prostaglandine de tip E;

– factorii stimulatori ai *osteosintezei* au trei surse:

• umorală: insulina, STH, somatomedina-C [IGF-I (*insulin-like growth factor*)], hormonii tiroidieni;

• osoasă: proteina (factorul) morfogenetică osoasă (BMP), factorul de creştere scheletic (SGF), factori de creştere derivaţi din os (BDGF);

• tumorală (factorul carcinomului prostatic, factorul carcinomului de sân).

Mecanismele modulatoare:

– Hormonul de creştere (STH) acţionează indirect, prin somatomedina-C, care măreşte sinteza de ADN şi colagen şi, în acelaşi timp, stimulează oxidarea glucozei, transportul de oxigen şi sinteza proteinelor.

(STH) hipofizar stimulează predominant osteoformarea, cu creşterea osului în lungime şi grosime. Deficitul la copil întârzie creşterea (nanism hipofizar), iar excesul (adenom eozinofil hipofizar) antrenează prepubertar gigantismul, iar postpubertar acromegalia. În ultimul caz, creşterea în grosime a osului se realizează prin stimulare osteoblastică subperiostică.

– Hormonul tiroidian este indispensabil creşterii: deficitul său la copil perturbă creşterea şi maturaţia scheletului, prin întârzierea osificării endocondrale şi a cartilajelor de creştere epifizare, frânând mai ales apariţia centrilor secundari ai osificării (disgenezia epifizară, din mixedemul infantil).

– Hormonul paratiroidian stimulează resorbţia osoasă prin activarea osteoclastelor şi inhibarea osteoblastelor.

Atât tiroxina, cât şi parathormonul, prin creşterea resorbţiei osteoclastice şi periostale, simultan cu scăderea absorbţiei intestinale a calciului şi intensificarea calciuriei, ocupă un loc important în controlul mineralizării şi morfogenezei osoase.

– Insulina operează prin numeroase enzime biosintetice, crescând direct sinteza de colagen în osteoblaste. Calcitonina favorizează osteoformarea prin inhibarea resorbţiei osoase.

De menţionat că hormonul de creştere, hormonul paratiroidian (PTH), insulina şi vitamina D influenţează deopotrivă creşterea şi metabolismul osos la nivel molecular prin stimularea sintezei de colagen, osteocalcină şi alte fosfoproteine. La nivel celular, aceşti hormoni afectează procesele de depozitare şi degradare matriceală, iar la nivel tisular interferează raportul de cuplare resorbţie (osteoliză) – formare (osteosinteză).

– Cortizonul şi glucocorticoterapia prelungită, tiroxina şi PTH favorizează resorbţia osteolitică. Cortizonul reduce osteoformarea prin inhibarea sintezei de colagen, diminuarea absorbţiei calciului cu creşterea tranzitorie a calciuriei. Excesul de glucocorticoizi, prin inhibarea osteoformării, reduce masa osoasă (osteoporoza indusă de cortizol) în paralel cu efectele hipocalcemice sus-menţionate şi întârzierea creşterii (boala Cushing, hipercorticism terapeutic etc.).

– Hormonii sexuali (estrogeni, androgeni, anabolizante de sinteză) favorizează cu precădere osteoformarea.

• Androgenii stimulează maturaţia scheletului şi creşterea, probabil prin favorizarea anabolismului proteic, sugerând implicarea lor în puseul de creştere postpubertar. Hiperandrogenismul, prin sudarea prematură a cartilajelor de creştere, ar explica statura redusă a subiecţilor.

• Estrogenii prezintă efecte mai reduse, dar dozele mari accelerează maturarea scheletului.

Factori nutriţionali – metabolici: aportul nutritiv normal de protide, calciu şi fosfor, alături de vitaminele C şi D ar favoriza osteoformarea şi creşterea osoasă, dat fiind rolul lor în organizarea colagenică a matricei extracelulare (vitamina C) şi în mineralizare (vitamina D).

Insuficienţa sărurilor fosfo-calcice şi a vitaminei D în timpul creşterii, cu un nivel scăzut al fosfatului extracelular, favorizează resorbţia osoasă, inhibarea creşterii, reducerea rezistenţei mecanice osoase, cu apariţia deformărilor osoase de tip rahitic (curbări, torsionări etc). Hipocalcemia alimentară şi avitaminoza C sunt însoţite

de osteoporoză, iar hipofosfatemia prin avitaminoză D împiedică mineralizarea osteoidului, ducând la osteomalacie și rahitism. Majoritatea dezechilibrelor metabolice grave și a celor atașate unor boli cronice încetinesc dezvoltarea scheletului.

Factori circulatori: tulburările vasomotorii, în special cele de natură simpatică, determină apariția unei osteoporoze algice posttraumatice. Influența factorilor circulatori este mai complexă decât formula „hiperemia determină demineralizare, iar staza o hiperformare osoasă".

Factori genetici: influența lor este corelată cu definitivarea în condiții normale a formelor spre sfârșitul maturării osoase și apariția în condiții anormale a unor osteopatii „genotipice".

Vârsta: osul suferă modificări structural-funcționale pe tot parcursul vieții. Copilăria este marcată prin predominanța compușilor organici de tipul oseinei, care asigură elasticitatea oaselor în raport cu proporția crescută a mineralului, iar bătrânețea, printr-o creștere a mineralului, având drept urmare o creștere a fragilității și, în consecință, a frecvenței fracturilor.

În țesutul osos spongios osteoformarea diminuează odată cu vârsta adultă, iar resorbția osoasă rămâne stabilă și antrenează o osteoporoză lentă, progresivă.

Factori biomecanici de solicitare fizică: ortostatismul și locomoția determină la nivelul osului o stare de tensiune și eforturi unitare prin acțiunea unor factori mecanici reprezentați de greutate, tonus, contracție, tracțiune, torsiune, compresie etc. Aceștia acționează asupra arhitecturii osului conform cerințelor de statică și locomoție.

Mișcarea, presiunile, tracțiunile pe direcții paralele la liniile de forță ale structurilor osoase sunt factori mecanici necesari pentru viabilitatea osului în sensul stimulării activității osteoblastice. Imobilitatea și neutralizarea mișcării favorizează procesele de osteoliză și determină osteoporoza.

Țesutul osos are tot atâta nevoie de exercițiu ca și țesutul muscular. Consolidarea unei fracturi, cel puțin în prima fază, impune însă o strictă imobilizare.

Imobilizarea completă și prelungită a unui segment de membru (din poliomielită sau TBC osteo-articular) poate încetini creșterea în lungime a unui os, grăbind dispariția cartilajelor sale de conjugare.

Imobilizările prelungite (la pat), starea de imponderabilitate (zboruri spațiale) care evoluează cu un bilanț negativ al calciului, demineralizarea, rarefacțiile osoase și apariția de calculi renali pun problema intervenției factorilor mecanici (gravitație, tracțiune musculară) în reglarea echilibrului calcic în os.

Există presiuni favorabile formării osului (presiuni funcționale), evaluate între 8 și 15 kg/cm². Exercitarea unei astfel de presiuni determină orientarea sistemelor haversiene după traiectul tensiunii principale, în timp ce fibrele de colagen oferă o mare rezistență prin orientarea lor.

În regenerarea și structurarea țesutului osos și a osului-organ, alături de factorii mecanici un rol aparte l-ar juca și factorii de electrogeneză osoasă ca „inductori de ghidaj" al proceselor de mineralizare.

Bioelectricitatea osoasă. Atât remodelarea, cât și procesele reparative scheletice sunt însoțite de importante modificări ale potențialelor electrice zonale generate de proprietățile piezoelectrice ale osului.

Activitatea electrică osoasă include, pe de o parte, *potențiale generate de întindere* (de natură piezoelectrică) și, pe de altă parte, *biopotențiale membranare*.

– Potențiale generate de întindere apar în timpul deformării prin mobilizarea sarcinilor electrice fixate pe moleculele de colagen în matricea mineralizată. Zona de compresie devine electronegativă în raport cu cea tensionată, argumentând caracterul de sursă piezoelectrică a osului.

– Biopotențiale membranare: sunt produse de electrogeneza celulelor osoase.

18.2.2. OSUL CA ORGAN FUNCȚIONAL

Ca organ, osul este format dintr-o varietate de țesuturi, dintre care cel osos este majoritar, la acesta alăturându-se variante de țesut conjunctiv (cartilaginos, fibros etc.), țesut adipos, medular și vascular. Prin structurarea și individualizarea morfo-funcțională a acestora, osul devine un organ cu atribuții și funcții distincte în cadrul sistemului osteo-articular, în special, și al aparatului locomotor, în general.

18.2.2.1. Caracteristici structural-funcționale

a) **Țesutul osos.** Osul, ca amestec a două variante de țesut osos (cortical și spongios) cu implicații funcționale diferite, prezintă o organizare arhitecturală strict legată de aranjamentele interne ale acestora.

Țesutul cortical (lamelar) este de tip haversian, având ca unitate funcțională osteonul sau „sistemul lamelar haversian", cu un diametru de aproximativ 150 µm. Acesta este format dintr-o succesiune de lamele concentrice, situate în jurul unui canal central (haversian), dispus paralel cu axul osului și care conține arteriole, venule și nervi. Comunicarea osteonului la cavitatea medulară se face printr-un sistem de canale transverse (Volkmann).

La nivelul sistemului lamelar haversian sunt localizate osteocitele, interconectate prin canalicule care permit vehicularea nutrimentelor și hormonilor spre canalul central haversian, pentru schimburi metabolice și ionice.

Osteoanele variază în timp și spațiu în ceea ce privește gradul de mineralizare, cele mai vechi și canalul central conținând predominant săruri minerale, în raport cu cele tinere sau zonele periferice. La periferie, osteoanele sunt delimitate de o linie de ciment intercelular cu conținut mare în GAG și proteine non-colagenice.

În cadrul proceselor de osteoformare apar succesiv osteoanele primare la nivelul barelor cartilaginoase calcificate sau în osul excavat, cu înlocuirea lor de către osteoanele secundare în procesele de remodelare de la nivelul tunelelor de resorbție (vezi „conurile de tăiere").

Sistemele lamelare non-haversiene sunt organizate la nivelul trabeculelor diafizei, canalului medular și al zonei dintre osteoane, incluzând suprafețele internă și externă ale osului delimitate de lamele circumferențiale.

Distribuția țesutului osos compact și a celui spongios lamelar în arhitectura amintită depinde de implicațiile funcționale ale osului.

Țesutul compact este prezent în oasele implicate în realizarea funcției de susținere (plante, bazin) sau de mișcare (pârghii osoase diafizare),

Țesutul spongios asigură o rezistență crescută la un minim de material distribuit trabecular conform direcțiilor de solicitare, presiune și/sau tracțiune și, în acest fel, susținerea și protecția unor organe.

La nivelul osului lung există o arhitectură care formează trei suprafețe distincte (periostică, haversiană și endostală), delimitate de două membrane: periostul la exterior și endostul la partea internă.

Endostul delimitează spre canalul medular conținutul măduvei osoase, fiind căptușit de un bogat pat vascular, de celule endoteliale, capilare și fibre reticulare.

Suprafața haversiană, alcătuită din pereți lacunari și canaliculari mărginiți de osteocite, participă alături de suprafața endostală la homeostazia mineralului osos.

Un rol important în schimburile ionice îl joacă și sistemul de membrane (periost, endost), care, prin gradientele electrolitice create, menține o distribuție diferită a electroliților și proteinelor în compartimentul structurilor osoase, cel interstițial și cel plasmatic vascular.

b) **Măduva osoasă.** Cavitățile osoase conțin țesutul hematopoietic reprezentat de măduva roșie. Aceasta participă atât la generarea elementelor figurate sanguine, cât și la procesele de nutriție, formare și creștere a oaselor prin conținutul mare în osteoblaste, osteoclaste, vase sanguine și nervi.

Asemeni osului în ansamblu, ca organ modificabil cu vârsta, măduva roșie suferă variații cantitative și calitative începând de la naștere și copilărie (unde ocupa locul major), cu transformarea ei în măduvă galbenă în timpul creșterii (localizată în oasele lungi) și, în final, în măduvă cenușie la vârstnici, unde, în paralel, se produce și transformarea oaselor în structuri rigide și casante.

c) **Rețeaua vasculară osoasă.** Osul este un organ bogat vascularizat (aproximativ 10% din debitul cardiac). Sursele sanguine variază în raport cu forma și mărimea osului, dar pentru un os lung luat ca model irigația sanguină provine din patru sisteme distincte: (1) artera nutritivă; (2) artera metafizară; (3) artera epifizară; (4) arterele periostice (atrofiate la adult).

În condiții normale, fluxul arterial prin osul cortical este centrifug (endosto-periostic) și invers pentru cel venos. Sistemul circulator periostal în special constituie o rezervă cu un debit minim în condiții normale, care crește după fracturi sau distrucții medulare.

Sistemul venos medular prezintă o capacitate de 6–8 ori mai mare decât cel arterial şi joacă rol de „poartă de intrare" a tinerelor celule sanguine generate în sistemul hematopoietic medular.

d) **Reţeaua nervoasă somato-vegetativă.** Considerat ca un veritabil organ funcţional, sistemul osos scheletic primeşte o importantă reţea de fibre nervoase, senzitive şi vegetative, care pătrunde în os împreună cu reţeaua vasculară. Ţesuturile periarticulare şi periostul sunt prevăzute cu o inervaţie senzitivă bine reprezentată, ceea ce explică sindroamele algice din anumite afecţiuni ale aparatului locomotor (reumatoide, traumatice, neoplazice etc.).

18.2.3. FUNCŢIILE SISTEMULUI OSOS

Osul ca organ izolat sau în ansamblul sistemului scheletic îndeplineşte o serie de funcţii, din care o mare parte cu semnificaţie biomecanică, iar altele au o semnificaţie biologică propriu-zisă.

Funcţiile mecanice. Privesc rolul de susţinere, rezistenţă statică şi dinamică, a pârghiilor osoase în realizarea posturii şi mişcării ca parte pasivă a aparatului locomotor.

a) *Funcţiile de susţinere şi protecţie* sunt asigurate prin proprietăţile de rezistenţă şi elasticitate ale structurilor osoase care servesc ca:

- suport pentru cap, trunchi şi extremităţi;
- punct de inserţie a tendoanelor musculare şi ligamentelor;
- adăpost pentru organele interne (toracice şi pelvine), creier, măduva spinării şi organele de simţ.

b) *Funcţiile de postură şi locomoţie* sunt posibile datorită asamblării sub formă de pârghii a oaselor lungi şi scurte. Acestea sunt conectate prin articulaţii mobile, fiind puse în mişcare de către dispozitivul motric neuro-muscular generator de forţă, lucru mecanic şi mişcare, ca bază a întregului comportament motor, creşterii, maturării şi perfecţionării locomoţiei umane.

Funcţii biologice. Sunt relevate prin locul ocupat de sistemul osos în ansamblul morfogenezei, evoluţiei filo- şi ontogenetice a organismului în general şi a aparatului locomotor în special.

a) Definitivarea şi menţinerea formei corpului uman se realizează prin programarea genetică a osteoformării şi adaptarea metabolismului pentru sintezele componentelor osteo-articulare.

b) Participarea la metabolismul mineral se face prin rolul de depozit mineral şi zonă de schimb ionic, restructurarea organo-minerală şi asigurarea homeostaziei fosfo-calcice.

c) Participarea în hematopoieză şi apărarea organismului sunt posibile prin conţinutul în măduvă roşie generatoare de elemente figurate sanguine şi particularităţile microreţelelor vasculare de la nivelul structurilor osoase.

18.2.4. ELEMENTE DE MORFO-FIZIOLOGIE ARTICULARĂ

Asamblarea pieselor osoase ale scheletului pentru a forma dispozitivul pasiv al aparatului locomotor este realizată prin intermediul unor formaţiuni anatomo-funcţionale denumite articulaţii.

În acest cadru, articulaţia se prezintă ca un organ de unire a două sau mai multe piese osoase, mobilitatea şi funcţionalitatea lor fiind strâns legate de geometria şi organizarea structurală a componentelor anatomice.

Articulaţiile sunt clasificate în trei tipuri: (1) fibroase; (2) cartilaginoase; (3) sinoviale.

1) *Articulaţiile fibroase* sunt din punct de vedere structural „sinartroze", care permit o mişcare minimă (suturi craniene, articulaţia tibio-peronieră distală).

2) *Articulaţiile cartilaginoase* sunt „amfiartroze", cu mobilitate moderată (simfiza pubiană, articulaţiile intravertebrale).

3) *Articulaţiile sinoviale* sunt grupate sub numele de „diartroze" şi prezintă o mare mobilitate (articulaţiile centurilor, radio-carpiene, interfalangiene).

În articulaţiile sinoviale, extremităţile osoase sunt acoperite de cartilaj articular şi scăldate de lichidul sinovial, care conferă o fricţiune redusă şi o rezistenţă crescută la forţele (compresie, tracţiune) generate de gravitaţie sau activitatea musculară.

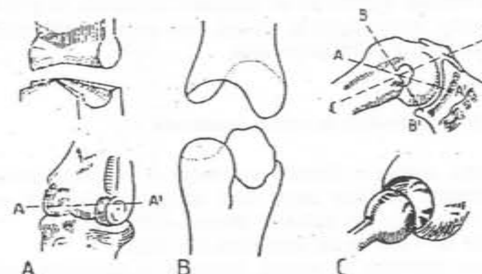


Fig. 18.1. Tipuri de articulaţii. *A:* Articulaţii uniaxiale. *B:* Articulaţii biaxiale. *C:* Articulaţii pluriaxiale.

Întreaga articulaţie este învelită de o capsulă articulară străbătută de vase şi nervi şi acoperită de o membrană sinovială.

În cadrul celor trei categorii de articulaţii este plasată totalitatea sistemului de interconectare osoasă, care prezintă particularităţi structural-funcţionale adaptate locului şi rolului în postura şi locomoţia umană.

După numărul de piese articulare, articulaţiile pot fi: (1) simple (interfalangiană); (2) compuse (articulaţia cotului); (3) complexe (articulaţia rotuliană); (4) combinate (articulaţia temporo-mandibulară).

După formă şi gradul de libertate, ele se clasifică în:

1) *articulaţii uniaxiale* (plane sau cilindroide), unde mişcarea se execută într-un singur plan (apofizele articulare cervicale) sau asemănător balamalelor (articulaţia cotului), aceasta putând fi de flexie, extensie, rotaţie medială sau laterală (fig. 18.1);

2) *articulaţii biaxiale* (elipsoide şi selare), care au libertatea mişcărilor în două sensuri (flexie-extensie şi lateralitate), mişcarea de rotaţie nefiind posibilă (articulaţia radio-carpiană sau carpo-metacarpiană);

3) *articulaţii pluriaxiale* (articulaţii sferoidale sau anartroze), numite şi total libere, şi la care orice mişcare este permisă, adică flexie, extensie, mişcări de lateralitate, adducţie şi abducţie, rotaţie şi circumducţie. Exemplele clasice sunt date de articulaţiile scapulo-humerală şi coxo-femurală.

18.2.4.1. Caracteristici morfo-funcţionale generale

Componente articulare. O articulaţie de tip *diartroză* prezintă toate elementele unei articulaţii clasice (extremităţi osoase, cartilaje articulare, capsulă articulară), fiecare dintre ele având o structură şi un rol funcţional particulare.

Extremităţile osteo-articulare. Sunt formate din ţesut osos spongios, cu travee orientate în direcţia liniilor de forţă şi separate de cartilajele articulare printr-o lamă osoasă subcondrală.

Nivelul de inserţie al muşchilor periarticulari joacă un rol preponderent în modelarea extremităţilor, arhitectura trabeculelor de la nivelul acestora ilustrând în mod evident legătura dintre structură şi funcţie. Buna funcţionare a articulaţiilor este legată de adaptarea perfectă a suprafeţelor osteo-articulare prin care liniile de forţă se transmit, păstrând aceeaşi direcţie, de la o suprafaţă la alta.

Cartilajul articular. Este reprezentat de o formaţiune cartilaginoasă hialină, puternic hidratată (70–80% apă), netedă, lucioasă, umedă şi uşor albăstruie. Este considerat filogenetic ca cea mai veche structură a organismului care şi-a păstrat individualitatea histo-morfologică.

Particularităţile structural-funcţionale. Cartilajul articular (lipsit de pericondru) are o structură neomogenă, care variază morfologic, ca mărime şi orientare intramatriceală a controcitelor şi fibrelor de colagen.

Secreția celulelor B sinoviale adaugă proteoglicani, enzime și acid hialuronic.

Alături de rolul său *lubrifiant*, lichidul sinovial are un important rol *nutritiv*, ca și de *curățire* a unor deșeuri. În acest sens, cartilajul articular poros trăiește în cea mai mare parte datorită imbibiției cu lichid sinovial printr-un mecanism deja prezentat la cartilajul articular.

18.2.4.2. Articulația ca unitate funcțională

Ca organ ce conține componente anatomice distincte morfologic și funcțional, articulația devine o unitate funcțională integrată în sistemul scheletic atașat celui neuro-muscular atât prin elementele informaționale senzitivo-senzoriale, cât și prin cele efectoare musculo-tendinoase.

Inervația capsulo-sinovială este de o importanță particulară date fiind:

1) rolul formațiunilor nervoase articulare în postură, locomoție și kinestezie (vezi analizatorul kinestezic);

2) senzațiile dureroase și acțiunile reflexe care însoțesc orice atrofie.

Inervația articulară provine din sistemul nervos somatic, prin nervii spinali, și din sistemul vegetativ, prin terminațiile simpatice postganglionare vasomotorii care însoțesc vasele sanguine. Zonele capsulare sunt cel mai puternic inervate senzitiv, încât articulația apare ca un veritabil organ senzorial periferic.

Fibrele nervoase aferente conțin: *terminații proprioceptive* (corpusculii Ruffini și mici corpusculi lamelari) la nivelul capsulei și ligamentelor, cu rol în postură și în mișcare și *terminații libere*, cu sediul în planul capsulo-ligamentar, sensibile la torsiune și întindere.

Componentele articulare și musculo-tendinoase se găsesc în raport de strânsă interdependență adaptativă și funcțională. Membrana sinovială „secretă" lichidul sinovial, acesta hrănește cartilajul și protejează osul; ligamentele orientează mișcarea, mușchii o produc, mișcarea fiind necesară pentru viața osului și a cartilajului.

În acest sens, amintim două principii esențiale care rămân valabile în înțelegerea fiziologiei și patologiei locomoției:

1) articulația este unică și ea reacționează ca un organ ale cărui componente sunt intim legate morfo-funcțional;

2) articulația este multiplă, ea fiind constituită din diverse țesuturi, ale căror structură și reacție trebuie bine cunoscute pentru a aprecia limitele normalului funcțional.

Explorarea sistemului osteo-articular în cadrul aparatului locomotor va ține seama atât de aspectul general al regiunii examinate (aspectul tegumentelor, temperatura, volumul articulației și al musculaturii, sensibilitatea), cât și de statica și dinamica articulară. Anumite deformări ale regiunii atrag după ele o deviație a axelor articulare și o schimbare în orientarea suprafețelor articulare, cu răsunet asupra mobilității, staticii și locomoției (vezi locomoția umană).

În ce privește dinamica articulară, se va urmări gradul de contenție ligamentară a extremităților articulare, apariția hiperlaxității, gradul de mobilitate articulară pasivă și activă.

Mărimea și volumul spațiului articular, structura componentelor articulare, cât și forma extremităților se modifică pe măsură ce articulația își realizează funcția. În plus, acomodarea sinovialei are loc pe întreaga gamă a mișcărilor articulare fiziologice, prin întinderea sau compresia vilozităților din fundurile de sac articulare.

Mobilitatea articulară: după planul în care articulația asigură direcția mișcării segmentelor osoase, are loc o grupare a mișcărilor după cum urmează: *a)* mișcări în plan frontal (orizontal) – flexie și extensie; *b)* mișcări în plan sagital (vertical) – adducție și abducție; *c)* mișcări giratorii (de rotație); *d)* mișcări circulare (de circumducție).

Rolul funcțional al articulațiilor în organism: articulația joacă un triplu rol:

1) postural, prin participare la menținerea poziției corpului;

2) kinetic, prin deplasarea unor segmente în raport cu altele;

3) locomotor, prin deplasarea corpului în ansamblu în spațiu.

În îndeplinirea funcției locomotorii, este necesară o coordonare unitară a articulațiilor prin intermediul elementelor active neuro-musculare, care asigură adaptarea amplitudinii mișcărilor segmentare la realizarea

diverselor posturi și mișcări. Date suplimentare privind componentele active neuro-musculare vor fi expuse în capitolele următoare.

18.3. MUSCULATURA SCHELETICĂ LA NIVELUL ÎNTREGULUI ORGANISM

18.3.1. ORGANIZAREA MACROSCOPICĂ A MUSCULATURII SCHELETICE

Un număr de aproximativ 600 de mușchi scheletici acoperă 40–45% din greutatea corporală.

În jurul fiecărei fibre musculare se află țesut conjunctiv denumit *endomisium*, care conține vase de sânge și nervi. Mai multe fibre musculare prezintă un înveliș comun format din fibre de colagen dense, numit *perimisium*. Țesutul conjunctiv care organizează fibrele sub forma mușchiului ca organ se numește *epimisium*. Cele trei straturi conjunctive se află în continuitate și la capătul mușchiului formează *tendoanele*.

Aranjamentul fibrelor musculare în mușchi este variabil, după cum urmează:

1) fibre paralele cu axul lung al mușchiului (pectineu, biceps brahial). Acești mușchi au capacitatea de a se scurta pe distanțe mari;

2) fibre oblice față de axul lung al mușchiului, cu mai multe variante: unipenat (flexor propriu al policelui), bipenat (drept anterior), circumpenat (tibial anterior), multipenat (deltoid). Acești mușchi dezvoltă rapid forță pe distanțe mici;

3) fibre cu aranjament radial sau triunghiular (mic pectoral, lung adductor).

Mușchii care dezvoltă o forță mare, dar la care gradul scurtării este limitat, prezintă o structură multipenată, cu tendoanele dispuse în septuri multiple pe două planuri.

Acest aranjament face ca diametrul transversal efectiv să fie mult mai mare decât cel anatomic. La nivelul mușchiului deltoid aceste septuri se dezvoltă în perioada embrionară și se reduc la vârste înaintate, justificând ipoteza conform căreia structura macroscopică a mușchiului este adaptată dinamic la necesitățile funcționale.

Pentru a-și putea realiza funcția, mușchii sunt atașați de la un os la altul prin tendoane sau aponevroze, trecând peste una sau mai multe articulații. Punctele de atașare musculară proximală și distală se numesc origine și, respectiv, inserție, cea din urmă aflându-se de obicei pe osul mobilizat de mușchi.

Tendoanele sunt formate din țesut conjunctiv flexibil, dar practic inextensibil, care joacă rol de intermediar în transmiterea forței musculare la schelet.

Filamentele de colagen ale tendoanelor se întind pe suprafața fibrelor musculare, realizând un contact strâns cu acestea. Mărimea tendonului depinde de cea a mușchiului de care aparține, existând un anumit unghi între axul fibrelor musculare și cel al tendonului. Acest unghi, care nu depășește 10–20°, previne ruperea tendonului ca urmare a creșterii diametrului muscular în timpul contracției. Unghiurile mari caracterizează mușchii penați.

Lungimea fibrei musculare între tendoane este de obicei mult mai mică decât lungimea totală a mușchiului și proporțională cu gradul scurtării. În condiții fiziologice, scurtarea maximă a fiecărei fibre este menținută în anumite limite (circa 30% din lungimea normală a mușchiului). Aceasta ar putea explica relația între tensiunea maximă dezvoltată de mușchi și lungimea sa.

Forța și mișcarea generate de un mușchi depind de activitățile individuale integrate în timp ale unităților motorii componente. Pentru o mișcare fină se utilizează un număr redus sau chiar o singură unitate motorie. Creșterea forței de contracție se realizează prin intrarea în acțiune a mai multor unități motorii, simultan cu creșterea numărului de impulsuri nervoase eferente. Gradarea activității musculare este determinată astfel de activarea asincronă a unităților motorii din întregul mușchi.

Mușchiul luat ca întreg prezintă un spectru de viteze de contracție și relaxare. Mușchii globului ocular au un timp de contracție de 7,5 ms, de 5 ori mai mic decât gastrocnemianul (40 ms) și de 12 ori mai mic decât solearul (90 ms). Acest comportament se explică prin raportul variabil din componența mușchiului.

Realizarea oricărei mișcări implică participarea mai multor mușchi, care sunt denumiți *agoniști, sinergiști* și *antagoniști*. Mușchiul care produce acțiunea se numește agonist, iar cel care se opune acesteia,

antagonist. Muşchii sinergişti acţionează în acelaşi sens, dar nu pot realiza separat mişcarea respectivă. Antagonistul este, de obicei, inhibat reflex atunci când agonistul este pus în mişcare (exemplu: când bicepsul brahial este tensionat pentru ridicarea unei greutăţi în palmă, tricepsul brahial este relaxat).

Nu toţi muşchii striaţi acţionează în cadrul deplasării sau al menţinerii posturii. Unii dintre ei înconjură orificii (buze, pleoape, anus) şi au rol de sfinctere. În două treimi superioare ale esofagului se află muşchi striaţi care contribuie la realizarea deglutiţiei. Diafragmul este un muşchi striat care, prin lărgirea toracelui şi compresia abdomenului, participă la realizarea inspirului.

Există, de asemenea, muşchi cu cel puţin o inserţie cutanată, cum ar fi muşchii faciali ai mimicii.

18.3.2. INERVAŢIA MUSCULARĂ

Spaţiile dintre fibrele musculare sunt străbătute de o reţea de nervi somatici motori şi senzitivi, al căror loc de pătrundere este denumit „punct motor". Majoritatea fibrelor vegetative (simpatice şi parasimpatice) merg la muşchi pe calea plexurilor perivasculare.

18.3.2.1. Inervaţia senzitivă

Sensibilitatea musculară sesizează starea tonică şi nivelul funcţional al muşchilor sau prezenţa unor influenţe nociceptive (dureroase), în vederea informării diferitelor etaje ale axului cerebro-spinal.

Atât muşchii, cât şi tendoanele sunt prevăzute cu o importantă reţea nervoasă senzitivă ataşată unor formaţiuni receptoare (fusuri neuro-musculare, corpusculi tendinoşi Golgi), grupate funcţional în dispozitivul proprioceptiei kinestezice.

Informaţia kinestezică de întindere este preluată de la nivelul fusului neuro-muscular prin intermediul a două tipuri de fibre senzitive, cunoscute sub numele de *aferenţe primare* (*anulo-spirale*) şi *aferenţe secundare* (*în buchet*).

Terminaţiile primare sunt fibre aferente de tip Ia de conducere rapidă, care se înfăşoară în jurul regiunii ecuatoriale a fibrelor intrafusale cu sac nuclear şi a celor cu lanţ nuclear.

Terminaţiile secundare senzitive (de tip II) abordează extremităţile fibrelor intrafusale, probabil ale celor cu lanţ nuclear.

Studii de electrofiziologie au precizat că terminaţiile senzitive primare semnalează atât lungimea instantanee a muşchilor, cât şi viteza cu care aceştia sunt întinşi; terminaţiile secundare senzitive indică doar lungimea instantanee.

Fusul neuro-muscular mai primeşte şi un număr variabil de *fibre simpatice*, sosite pe traiectul vaselor, precum şi *terminaţii nervoase ciliare* aferente pentru transmiterea sensibilităţii dureroase a muşchiului.

Proprioceptorii tendinoşi, denumiţi corpusculi Golgi sau „organe tendinoase", sunt prevăzuţi cu o reţea sinuoasă de terminaţii nervoase plasate în intimitatea fasciculelor tendinoase. Prin intermediul unor fibre senzitive de tip Ib de conducere rapidă, informează centrii medulari asupra tensiunii la care este supus tendonul, declanşând la o anumită limită de întindere o relaxare bruscă a muşchiului (reflex miotatic invers).

18.3.2.2. Inervaţia motorie

La realizarea acesteia participă trei formaţiuni: nervii motori (axonii neuronilor motori); joncţiunea neuro-musculară (placa motorie); unitatea motorie.

Nervii motori. Sunt reprezentaţi de fibre nervoase eferente ale sistemului nervos somatic, distribuite prin reţeaua de nervi cranieni şi rahidieni.

Fibrele motorii rahidiene au originea în cornul anterior al măduvei, fiind considerate *calea finală comună* a căilor motorii cu originea în zona frontală ascendentă. Cornul anterior medular conţine două tipuri de neuroni motori (alfa şi gamma) (fig. 18.2).

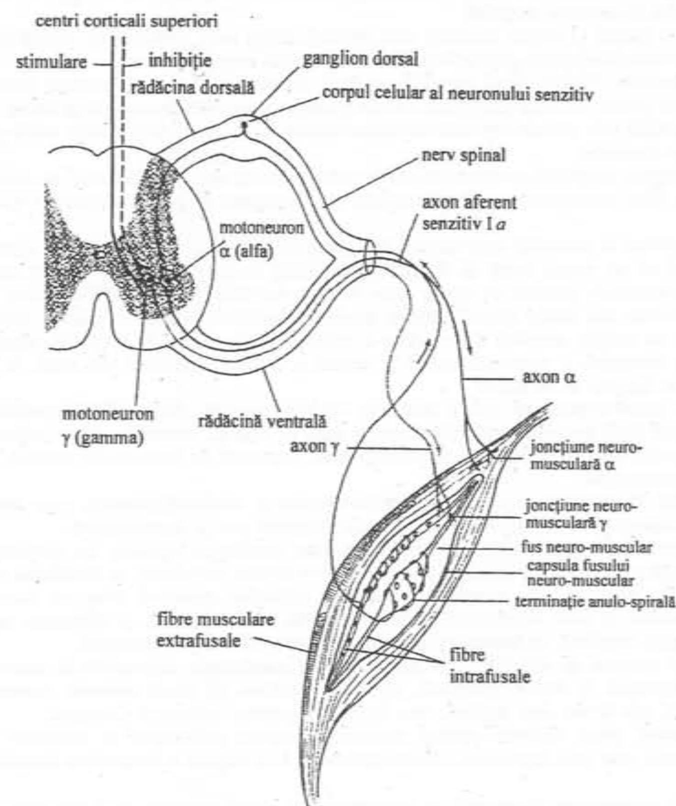


Fig. 18.2. Reflexul gamma. Fibrele musculare striate extrafusale ale muşchiului sunt inervate de axoni ai motoneuronilor α. Fibrele intrafusale ale fusului neuro-muscular sunt inervate de motoneuronii γ. Fusul neuro-muscular este inervat de asemenea de fibre senzitive la care fac sinapsă direct pe motoneuronii α. Motoneuronii γ sunt controlaţi la nivel central de către centrii nervoşi superiori.

– *Motoneuronii alfa* au diametrul axonal între 8–12 μm. Acţionează direct asupra contracţiei musculare, asigurând inervaţia fibrelor musculare striate propriu-zise (extrafusale) prin intermediul a două tipuri de neuroni: fazici şi tonici:

- motoneuronii *fazici* inervează fibrele musculare cu contracţie rapidă (motoneuroni ai mişcării);
- motoneuronii *tonici* deservesc fibrele musculare cu contracţie lentă (motoneuroni ai tonusului).

– *Motoneuronii gamma* inervează fibrele intrafusale ale proprioceptorilor fusali, implicaţi în controlul muşchilor.

Fibrele intrafusale primesc două tipuri funcţionale de inervaţie:

- eferenţe *gamma-dinamice*, cu terminaţii în placă pe fibrele cu sac nuclear, având rol în sensibilizarea fusului la viteza de întindere;

• *eferențe gamma-statice*, terminate cvadrilat pe fibrele cu lanț nuclear, ai căror stimuli măresc sensibilitatea fusului la extensia susținută.

În prezent se discută și despre existența unei inervații de tip *beta*, care ar face oficiul de acord fin al cuplului funcțional *alfa–gamma* prin servomecanismul fusului neuro-muscular.

Unitatea motorie. Fiecare fibră nervoasă prezintă numeroase ramificații axonale terminale care abordează izolat un număr de fibre musculare. Celula nervoasă musculară, împreună cu fibrele musculare inervate de ramificațiile sale axonale constituie *unitatea motorie*, considerată drept unitate morfo-funcțională a sistemului neuro-muscular.

După Sherrington, mușchiul cu nervul lui motor trebuie considerat ca un ansamblu de unități motorii.

Numărul de fibre musculare pe unitatea motorie este dependent de poziția anatomică și funcțională a mușchilor.

Mușchii implicați în controlul unor mișcări fine (mușchii motori ai globilor oculari) sunt constituiți din unități motorii cu un număr redus de fibre (10 *per* U.M.), în timp ce mușchii atașați unor mișcări grosiere (mușchii posturali) prezintă un număr mare de fibre *per* U.M. (peste 2 000 de fibre).

Fibrele musculare din unități motorii diferite prezintă raporturi de strânsă vecinătate, astfel încât un fascicul muscular nu conține neapărat fibrele dintr-o unitate motorie unică. În acest fel, stimularea unei unități motorii va determina o contracție ușoară și extinsă la o zonă musculară mai largă, în locul unei contracții puternice limitate la un punct.

Joncțiunea neuro-musculară (placa motorie). Cu rare excepții, fiecare fibră musculară este în contact cu o singură fibră nervoasă terminală. Această zonă de contact, situată în partea mijlocie a fibrei musculare, corespunde unei diferențieri a sarcolemei care, împreună cu terminațiile axonale, constituie *joncțiunea neuro-musculară*.

Prin cercetări de microscopie electronică, histo-chimice și electro-fiziologice, s-au putut contura caracteristicile joncțiunii neuro-musculare, care prezintă elemente pre- și postsinaptice.

Elementul presinaptic este reprezentat de extremitatea ramificației axonale. La contactul cu fibra musculară terminația pierde teaca de mielină și se continuă la nivelul sarcolemei cu membrana conjunctivă Henle, de care este separată prin membrana axonală a *butonilor terminali* sinaptici. Aceștia conțin numeroase mitocondrii și mici *vezicule*, de 200–300 Å, cu rol în stocarea și eliberarea *acetilcolinei* (mediator colinergic), implicată în transmiterea sinaptică a mesajului motor contractil.

După spațiul sinaptic, de 400–800 Å, se află elementul postsinaptic, reprezentat de sarcolema fibrei musculare, mai îngroșată la nivelul joncțiunii, unde ia denumirea de *placă motorie*. Aceasta prezintă multiple invaginări, sub forma unor repliuri, care formează *aparatul subneural Couteaux*.

La acest nivel, placa motorie conține numeroși *receptori colinergici* și *receptori enzimatici* (acetilcolinesterazici), care prin degradarea corespunzătoare a ACh asigură o transmitere sinaptică normală (fig. 18.3).

Cercetări de microscopie electronică și histo-chimie au arătat prezența unor concentrații mari de *acetilcolinesterază* la nivelul aparatului subneural Couteaux, ca și în membrana axoplasmică presinaptică.

Alte particularități privind placa motorie și transmiterea neuro-musculară a mesajului motor vor fi precizate la descrierea contracției musculare.

18.3.3. PARTICULARITĂȚI ALE CONTRACȚIEI MUSCULARE ÎN ORGANISM

Contracția musculară reprezintă principala forță internă implicată în realizarea mișcării, la producerea căreia participă: transmiterea neuro-musculară a mesajului, cuplul excitație-contracție, sistemul contractil și sistemul energogen.

Ca o consecință a excitabilității neuro-musculare, contracția modifică lungimea inițială a structurilor musculare, antrenând dezvoltarea unor forțe tensionale statice sau dinamice, cu antrenarea componentelor osteo-articulare în actul locomotor.

Se vor expune aspecte particulare privind contracția la nivelul organismului, consecințele funcționale legate de travaliul static și dinamic, randamentul contracției, forța musculară și factorii care o condiționează, efortul și oboseala musculară.

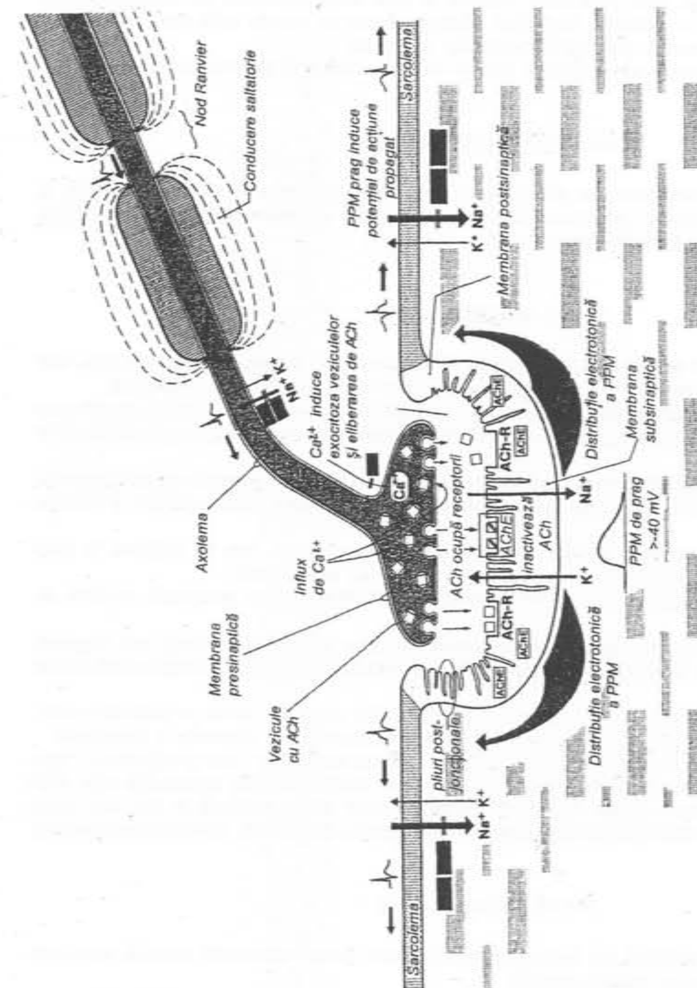


Fig. 18.3. Transmisie neuro-musculară. ACh, acetilcolină. AChE, colinesterază. ACh-R, receptorul colinergic. PPM, potențial de placă motorie.

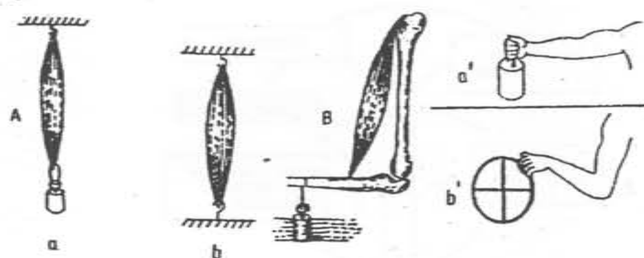


Fig. 18.4. Activitatea contractilă în organism. *A:* Tipuri de contracție. (a) contracție izotonică, (b) contracție izometrică. *B:* Travaliu muscular (a', b').

18.3.3.1. Tipuri de contracții musculare

Contracția musculară voluntară este rezultatul unei sumații de secuse individuale, având ca rezultat apariția *contracției tetanice*. În organism se întâlnesc în special contracții de tip tetaniform, cele unice, de tipul secusei, însoțind doar unele reflexe proprioceptive (miotatic).

Înregistrarea concomitentă a activității electrice (sub forma unor salve de potențiale de unitate motorie) și a celei mecanice reflectă natura contracției tetanice.

După cum contracția mușchiului este însoțită de scurtarea sa și deplasarea segmentelor osoase cu păstrarea stării tonice sau de o creștere a tensiunii fără modificarea lungimii sale, contracțiile au fost denumite *izotonice* și, respectiv, *izometrice* (fig. 18.4):

a) **contracția izometrică** (mobilitate 0) nu furnizează travaliu după datele clasice, deși menținerea unei anumite poziții egale cu învingerea forței gravitaționale echivalează cu un travaliu static.

Mușchii antigravitaționali sau mușchii masticatori în momentul sfărâmării alimentelor efectuează contracții izometrice, care se însoțesc de un consum energetic crescut, iar travaliul efectuat duce rapid la oboseală (fig. 18.5);

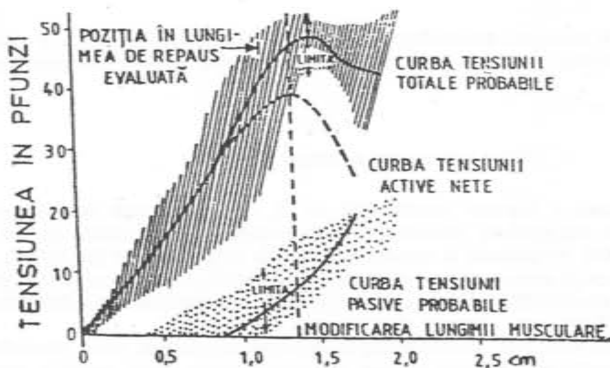


Fig. 18.5. Relația izometrică lungime–tensiune.

b) **contracția izotonică** declanșează mișcări prin aplicarea forței unui vector, furnizând astfel un travaliu „dinamic".

Contracțiile izotonice însoțesc deplasarea membrelor în procesul de mers, în ridicări de greutăți și în realizarea mișcărilor în spațiu;

c) **contracția în alungire** este un al treilea tip de contracție, care apare atunci când forța ce se opune mișcării depășește forța musculară și întinde mușchiul.

În ce privește dezvoltarea musculaturii, contracțiile izometrice au ca rezultat creșterea volumului și greutății musculare (în consecință, a forței), în timp ce în contracțiile izotonice forța se modifică foarte puțin.

18.3.3.2. Forța musculară

Tracțiunea maximă pe care o poate dezvolta un mușchi contra unei rezistențe definește forța musculară, variabilă între 3,6–10 kg/cm² la tracțiunea transversală (de la 13 la 48 de ani).

Legată în principal de puterea contractilă a mușchiului, forța este direct dependentă de suprafața de secțiune, dispoziția paralelă a fibrelor musculare, viteza de contracție raportată la sarcină, temperatură, gradul de oboseală și starea de nutriție.

Alături de acești factori, forța de contracție este dependentă de lungimea normală a mușchiului în poziția sa de alungire maximă, ca și de caracteristicile mecanice ale sistemului de pârghii osoase (modul de inserție a mușchilor, structura articulației).

Asupra unora dintre factorii urmăriți se impun câteva precizări:

a) *Lungimea inițială a mușchiului*. Lungimea normală a unui mușchi în poziția de întindere maximă corespunde forței maximale de contracție. Atât scurtarea progresivă, cât și alungirea peste limite normale alterează forța de contracție.

Această constatare atrage atenția asupra existenței unei lungimi inițiale optime, care corespunde lungimii „naturale" sau lungimii de repaus a mușchiului.

Până la acest punct, forța de contracție crește proporțional cu alungirea, peste el începe să scadă, conform unei curbe de relație lungime-tensiune (fig. 18.6).

b) *Rezistența opusă mușchiului (sarcina) și viteza de scurtare*. Forța exercitată de un mușchi în contracție este exprimată de relația dintre viteza de scurtare și sarcină. În cazul unui mușchi izolat, viteza de contracție este cu atât mai mare, cu cât rezistența opusă este mai mică și diminuează progresiv când sarcina sau rezistența cresc. Viteza este maximă când sarcina este zero, iar, în cazul în care aceasta depășește posibilitățile de ridicare, viteza devine 0, dezvoltându-se o tensiune izometrică maximă.

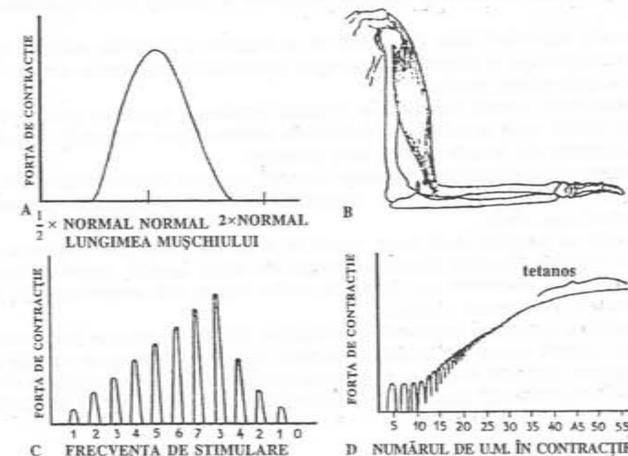


Fig. 18.6. Mecanisme de creștere a forței musculare. *A:* Lungimea inițială a mușchiului. *B:* Sistemul de pârghii osoase. *C:* Sumarea unităților motorii. *D:* Sumarea progresivă (în valuri) a contracțiilor, prin creșterea frecvenței de stimulare (Guyton, 1974).

Limitările anatomice ale articulaţiilor, inserţiile mecanice pe pârghiile osoase, ca şi rezistenţa muşchilor antagonişti modifică mult gradul de scurtare şi forţa dezvoltată în contracţie.

Astfel, în afară de influenţa sarcinii şi vitezei de mişcare, forţa musculară dezvoltată depinde de lungimea braţului de pârghie, lungimea braţului de rezistenţă, inerţia, unghiul de tracţiune al muşchiului în raport cu pârghia, gradul lui de întindere, acţiunea muşchilor sinergici şi antagonişti.

c) *Adaptarea forţei de contracţie.* În cadrul eforturilor voluntare, forţa de contracţie musculară poate fi modificată prin sumarea spaţială sau temporală a unităţilor motorii. Intrarea asincronă în acţiune a unităţilor motorii evită apariţia contracţiilor de tip secusă musculară şi permite fluenţa mişcărilor lente.

Când forţa este menţinută constantă în timpul unui efort prelungit, are loc un proces de activare a SNC, determinând o mai bună sincronizare şi o mobilizare optimă a unităţilor motorii.

d) *Evaluarea forţei şi travaliului muscular.* Forţa poate fi calculată prin înmulţirea suprafeţei de secţiune a muşchiului (exprimată în cm^2 – Sf) cu lungimea fibrelor din timpul scurtării (exprimată în metri – S) şi înmulţită cu 10:

$$F = Sf \times S \times 10$$

Travaliul muscular poate fi determinat din raportul între forţa dezvoltată supra deplasarea respectivă (în care forţa este echivalentă cu sarcina care trebuie deplasată), forţa fiind egală cu masa înmulţită cu acceleraţia.

Valoarea absolută a forţei musculare a unui organism nu poate fi măsurată, dat fiind multiplii factori de care depinde.

În schimb, cuplul exercitat asupra unei articulaţii poate fi apreciat prin variate dispozitive, ca: dinamometre, tensiometre, ergografe, cicloergometre şi alte tehnici care fac obiectul unor metode de explorare funcţională neuro-motorie.

18.3.3.3. Oboseala musculară

Oboseala diminuează excitabilitatea, puterea şi durata în timp a contracţiei musculare, prin scăderea numărului de unităţi motorii antrenate în actul motor.

De asemenea, amplitudinea fiecărei contracţii este diminuată de oboseală, atât prin scăderea numărului de fibre musculare stimulate, cât şi prin reducerea capacităţii de scurtare a fiecărei fibre.

Alături de semnul caracteristic al oboselii musculare, definit prin diminuarea reversibilă a activităţii sale, se poate adăuga diminuarea preciziei mişcărilor şi apariţia unei tremurături (consecinţă a oboselii nervoase).

Oboseala musculară este favorizată de o depăşire a limitelor normale de activitate musculară printr-un efort prelungit şi susţinut. Cât priveşte prevalenţa mecanismului nervos sau muscular (chimic) al oboselii, discuţiile rămân deschise.

O primă teorie acordă fenomenelor chimice (epuizarea rezervelor energetice şi creşterea deşeurilor acide: acid lactic) rolul principal în diminuarea randamentului muşchiului obosit, considerând că unele modificări electrice din muşchi şi nerv sunt secundare.

Teoria nervoasă consideră că la nivelul scoarţei cerebrale oboseala musculară este resimţită sub forma unei senzaţii specifice, care are drept consecinţă diminuarea numărului şi frecvenţei descărcărilor în neuronii motori (fig. 18.7).

Lucrurile se complică dacă ţinem seama că muşchiul obosit prin contracţii voluntare răspunde prin contracţii la stimulare electrică directă a nervului său motor. În plus, muşchiul obosit prin excitaţii directe sau indirecte îşi reia activitatea mai repede în mediu alcalin, prin administrare de adrenalină sau excitarea nervilor simpatici (fenomenul Orbelli).

Observaţiile constatate sugerează o succesiune diferită în apariţia fenomenului de oboseală: primii sunt afectaţi neuronii motori din scoarţă, apoi placa neuro-musculară şi în cele din urmă muşchiul propriu-zis. Toate acestea pledează pentru un mecanism complex, în care fenomenul de oboseală este o rezultantă a ansamblului de modificări biofizice şi chimice apărute la diversele relee ale dispozitivului motor neuro-muscular.

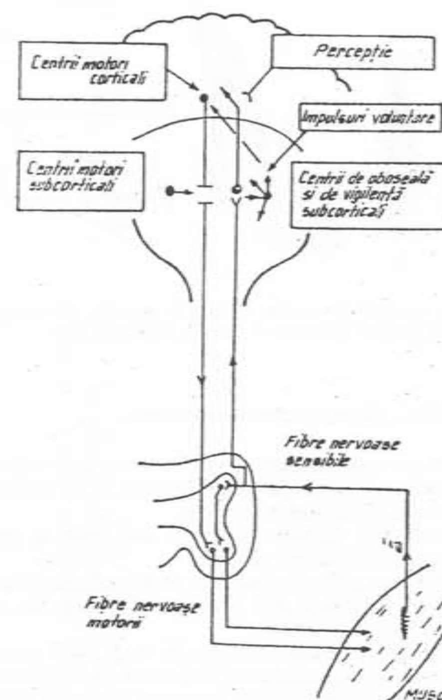


Fig. 18.7. Mecanisme ale oboselii musculare: teoria nervos-centrală (după Grandjean).

18.3.4. METABOLISMUL MUSCULAR

Atât activitatea bazală, de refacere a structurilor funcţionale celulare prin biosinteză, cât şi activitatea tonică necesită un consum energetic permanent pe seama unui aport adecvat de O_2 şi substanţe bogate în energie (glucide şi lipide).

18.3.4.1. Consumul de oxigen

Celula musculară consumă o cantitate considerabilă de O_2, care este stocat intracelular pe o cromoproteidă sarcoplasmatică (mioglobină). Aceasta îl fixează reversibil într-o cantitate de 350 ml în raport cu rezerva totală de 1 000 ml existentă în organism (600 ml în sânge şi 50 ml intratisular).

Evaluarea simultană a lucrului mecanic al unui muşchi în activitate (W) şi a consumului de O_2 pe baza căruia se calculează energia calorică eliberată (Q) permite calcularea randamentului activităţii musculare (coeficient de activitate utilă W/Q).

Acesta are o valoare de 20–30%, fiind realizat la temperatura corpului printr-un proces chimiodinamic şi nu termodinamic (care ar necesita o temperatură de peste 100 grade Celsius). Astfel, muşchiul reprezintă o maşină termică ideală în care energia chimică se transformă direct (nu prin intermediul căldurii) în energie propulsoare contractilă şi în alte forme de energie (electrică, termică, osmotică).

18.3.4.2. Substratul energetic

În activitatea normală, de repaus şi efort moderat, 2/3 din energie este asigurată de lipide şi 1/3 de glucide, pentru ca, în efortul susţinut, majoritatea energiei să fie furnizată pe seama glucidelor.

În eforturile epuizante şi de scurtă durată (metabolism de tip anaerob), activitatea musculară este întreţinută pe seama glucozei, în calitate de carburant energetic esenţial, în timp ce lipidele sub formă de AGL sunt utilizate în efortul prelungit de intensitate moderată, în care oxigenul este pe deplin disponibil pentru catabolizarea oxidativă a acizilor graşi la nivelul mitocondriilor.

Problema consumului suplimentar de oxigen din perioada recuperării nu este pe deplin elucidată; se ştie că aceasta nu are nici o legătură cu reconstituirea glicogenului muscular sau procesele de eliminare a acidului lactic rezultat din activitatea musculară.

18.3.4.3. Formarea şi stocarea compuşilor fosfat-macroergici

Specializată pentru producerea lucrului mecanic, fibra musculară striată îşi asigură energia necesară activităţii contractile prin scindarea în special a ATP.

Fosfocreatina este considerată un rezervor important de grupări fosfat-macroergice necesare menţinerii concentraţiei de ATP pentru aportul direct de energie. Acesta se reface ulterior pe seama glicolizei predominant aerobe.

Intensitatea reacţiilor glicolizei în metabolismul muscular explică abundenţa în sarcoplasmă a unor enzime implicate în acest proces: fosforilazele a şi b, fosfoglucomutaza, fosfofructokinaza, aldolaza, trifosfat izomeraza, fosfogliceraldehid dehidrogenaza etc. Alte enzime implicate în ciclul Krebs şi în procesele de oxido-reducere sunt localizate în mitocondriile fibrelor musculare (sarcozomi).

Menţionăm un grup de enzime specializate în transferul grupărilor fosfat cu rol important în metabolismul muscular: ATPaza, miokinaza şi creatin fosfokinaza, ale căror implicaţii sunt tratate pe larg în manualele de biochimie.

Cât priveşte localizarea şi originea ATPazelor musculare, una ar fi asociată miozinei la nivelul extremităţilor punţilor transversale şi alta ar fi ataşată unei proteine ce conţine fosfolipide şi are localizare sarcoplasmatică.

Un fapt important de semnalat este că muşchiul nu conţine glucozo-6-fosfatază, fapt ce explică lipsa intervenţiei directe a ţesutului muscular în reglarea glicemiei.

În repaus, muşchiul degajă o cantitate de căldură, care exprimă energia chimică necesară menţinerii structurilor moleculare ale aparatului contractil şi sarcoplasmatice, precum şi polarizarea membranelor excitabile.

18.3.5. TROFICITATEA MUSCULARĂ

Stimularea permanentă a nervului prin influxurile nervoase centrale sau pe cale electrică menţine ţesutul muscular într-o stare de funcţionare şi troficitate direct legate de nivelul activităţii locomotorii a organismului.

Influenţe tonice slabe sunt suficiente pentru menţinerea muşchiului într-o stare normală, în timp ce dispariţia influxului nervos de la nivelul medular sau nervos central antrenează în scurt timp o atrofie a fibrelor musculare.

Cu cât un muşchi funcţionează mai mult, cu atât cresc forţa şi dimensiunile sale.

Contracţia izometrică, de intensitate suficientă pentru a influenţa antrenamentul, îşi găseşte energia într-un mecanism anaerob, irigaţia muşchiului într-o astfel de contracţie fiind puternic diminuată sau chiar suprimată, ceea ce afectează aportul normal de O_2. Totuşi, astfel de exerciţii cresc puterea muşchilor interesaţi prin creşterea puterii contractile a fiecărei fibre, dar nu se ştie dacă aceasta rezultă din mărirea de volum pe seama creşterii sarcoplasmei, a numărului sau dimensiunii miofibrilelor.

Exerciţiile izotonice solicită mecanismele transportoare de O_2 pentru favorizarea hipertrofiei muşchilor, durificării lor, fără să modifice semnificativ forţa musculară.

Hipertrofia musculară este însoţită, în general, de o creştere a eficienţei contracţiei musculare.

Hipertrofia rezultă în urma activităţii musculare intense, chiar dacă această activitate se exercită doar câteva minute pe zi (ca în cazul exerciţiilor zilnice de gimnastică).

La nivelul muşchiului hipertrofiat s-a identificat o cantitate mai mare de glicogen, substanţe lipidice şi alte nutrimente de rezervă.

Se pare că procesele de excitare nervoasă ar facilita transportul de nutrimente prin membrana fibrei musculare, de unde şi rolul trofic al proceselor fizioterapeutice de stimulare electrică a unor grupe musculare afectate în vederea recuperării şi păstrării integrităţii funcţionale.

18.4. POSTURA ŞI LOCOMOŢIA UMANĂ

Datorită continuei perfecţionări a aparatului locomotor, pe de o parte, şi a sistemului nervos, pe de altă parte, organismele animale au ajuns să dispună de posibilităţi din ce în ce mai complexe de statică şi locomoţie.

Corpul uman a suferit în această evoluţie modificări morfo-fiziologice substanţiale, permiţându-i trecerea la postura şi locomoţia bipedă, în care staţiunea verticală a schimbat complet cadrul de relaţie socio-biologică între om şi mediul înconjurător.

Definirea posturii şi locomoţiei umane este determinată în acest sens de capacitatea aparatului locomotor de a menţine staţiunea verticală bipedă (funcţia de postură şi echilibru) şi de a deplasa diferitele sale segmente şi întregul corp (funcţia kinetică), ambele funcţii fiind realizate prin participarea componentelor musculo-osteo-articulare.

Cele două funcţii sunt inseparabile şi se condiţionează reciproc, astfel încât orice postură se menţine sau se schimbă printr-o mişcare, după cum şi orice mişcare porneşte de la o postură armonioasă şi perfect coordonată. Condiţionarea lor reciprocă este perfect reflectată în evoluţia ontogenetică a posturii şi locomoţiei umane. Separarea lor va fi făcută doar din punct de vedere didactic, urmărindu-se o mai bună sistematizare şi prezentare a datelor.

18.4.1. MECANISME GENERALE ALE POSTURII

Pornind de la constatarea că orice activitate motorie începe dintr-o anumită poziţie (postură) şi se termină în alta, descifrarea mecanismelor generale ale locomoţiei nu se poate concepe fără cunoaşterea prealabilă a celor de poziţionare statică sau postură.

Termenul de „poziţie", în sensul său fiziologic, desemnează o anumită orientare a corpului în spaţiu (de exemplu, staţiunea bipedă) sau a unor părţi din corp în raport cu altele (de exemplu, braţul întins). Amintim, spre exemplu, poziţiile fiziologice de clinostatism (decubit dorsal şi ventral) sau de ortostatism (staţiunea verticală). La acestea se adaugă diverse poziţii (stând pe un picior, pe genunchi, ghemuit, şezând, stând pe mâini sau sprijinit culcat), întâlnite obligatoriu în executarea unor activităţi motrice sau impuse în diverse exerciţii de cultură fizică.

Poziţii particulare pot fi observate în diverse boli în care corpul afectat se găseşte în atitudini antalgice sau create de procesul patologic în plină evoluţie.

Mijloacele kineziterapeutice actuale, asociate diverselor procedee electro- şi mecanofizice ce au ca scop recuperarea unor defecţiuni ale diferitelor segmente ale aparatului locomotor, intră în preocuparea centrelor de reeducare şi recuperare funcţională şi presupun o cunoaştere amănunţită a elementelor de postură şi locomoţie.

Mai mult, înainte de utilizarea recuperării se impune evitarea apariţiei unor deformări în statica şi locomoţia umană prin utilizarea poziţiilor corecte în diverse condiţii de muncă.

Studiul acestor poziţii şi obţinerea unui randament maxim al muncii prestate fac obiectul unei ştiinţe relativ tinere pe plan mondial, cunoscută sub numele de *ergonomie*. Aceasta furnizează principiile generale privind organizarea muncii şi a locurilor de muncă, poziţiile fiziologice direct legate de o funcţionare optimă a aparatului locomotor uman, proiectarea adecvată a utilajelor implicate în procesul producţiei.

Adesea, menţinerea poziţiei se găseşte în conflict cu forţa gravitaţională (staţiunea bipedă) şi acest fapt pune în joc mecanisme de conservare a echilibrului şi restaurare a sa în cazul perturbării, încât mecanismele care stau la baza realizării posturii sunt implicate cu cele ale menţinerii echilibrului static şi dinamic.

18.4.1.1. Criterii anatomo-biomecanice şi fiziologice ale stării de postură

În studiul unei anumite poziţii de fond se va respecta obligatoriu tratarea următoarelor probleme: descrierea generală a poziţiei; segmentele intrate în joc; baza de susţinere şi centrul de greutate; unghiul de stabilitate şi dispozitivele de echilibru; grupele musculare principale, ca dispozitive active, alături de mijloacele de stabilizare pasivă şi acţiunea pârghiilor osteo-articulare, ca dispozitive pasive ale aparatului locomotor. Se pot adăuga la această analiză şi diversele activităţi locomotorii şi statice în care aceste poziţii ar fi implicate cu maximum de eficienţă.

Descrierea poziţiei diferitelor segmente. Fiecare stare posturală impune o descriere a poziţiei segmentelor implicate şi a raporturilor dintre ele, precizându-se în grade unghiurile unui segment faţă de celălalt, precum şi planurile (orizontal, frontal, sagital) în care se găsesc acestea în poziţiile de flexie, extensie, rotaţie, abducţie sau adducţie, supinaţie sau pronaţie etc.

Baza de susţinere (poligonul de sustentaţie). Este o suprafaţă geometrică variabilă, delimitată fie de marginile exterioare, fie de punctele prin care segmentele corpului omenesc iau contact cu solul.

În unele situaţii, poate fi practic redusă la un punct (sprijinul pe vârful piciorului din balet) sau la o linie (patinajul sau mersul pe sârmă). Menţinerea echilibrului devine cu atât mai dificilă, cu cât baza de susţinere îşi diminuează suprafaţa.

Poziţia centrului de greutate. Determinarea acesteia se face luând în consideraţie locul centrului de greutate şi greutatea fiecărui segment în parte.

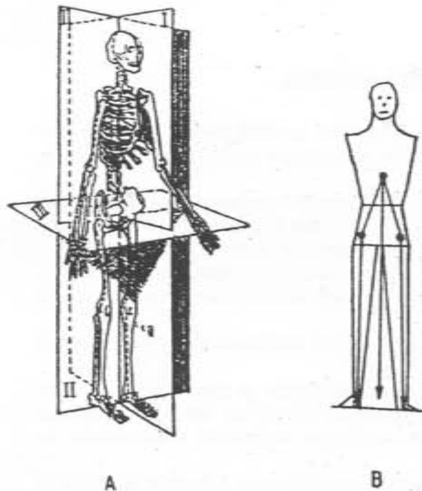


Fig. 18.8. Poziţia ortostatică bipedă. *A:* Planuri de orientare: (I) medio-sagital; (II) frontal; (III) transversal (orizontal). *B:* Proiecţia centrului de greutate în poligonul de susţinere (Kendall).

Spre exemplu, la un individ cu o greutate totală de 58,71 kg, pentru segmentul de trunchi cu o greutate de 25,6 kg poziţia mijlocie a centrului de greutate a acestuia este localizată la nivelul feţei anterioare a vertebrei L_1.

Cunoscând poziţiile mijlocii ale centrelor de greutate şi greutatea a două segmente vecine izolate, se poate găsi centrul de greutate al ambelor segmente reunite. Plasarea lui se află pe linia dreaptă care uneşte centrele de greutate parţiale la o distanţă de acestea invers proporţională cu greutatea segmentelor considerate (fig. 18.8).

Prin combinarea din aproape în aproape a centrelor de greutate ale diferitelor părţi ale corpului, se poate găsi poziţia centrului de greutate al întregului corp aflat într-o poziţie oarecare.

Unghiul de stabilitate. Este format de proiecţia centrului de greutate cu dreapta care îl uneşte cu marginea bazei de susţinere. Cu cât acest unghi este mai mare, cu atât stabilitatea devine mai mare. Teoretic, unghiul de stabilitate este cu atât mai mare, cu cât centrul de greutate este situat mai jos, iar baza de susţinere mai mare. Practic, acest unghi nu are o valoare indicativă absolută, proiecţia centrului de greutate deplasându-se pe diversele puncte ale suprafeţei bazei de susţinere.

Mecanisme posturale. Diverse poziţii sau stări posturale se menţin datorită travaliului static al grupelor musculare, prin contracţiile lor izometrice, declanşate şi reglate prin reflexele de postură (vezi activitatea reflexă a măduvei spinării).

Unul din reflexele esenţiale în menţinerea posturii şi echilibrului este reflexul de extensie (miotatic), dezvoltat în particular la nivelul muşchilor extensori (posturali). Mecanismele de postură reflexe şi de echilibru sunt provocate de stimuli de origine diferită, informaţiile fiind primite de la organele proprioceptive ale urechii interne (labirintice) privind poziţia capului în spaţiu, de la proprioceptorii musculaturii gâtului asupra poziţiei capului faţă de trunchi, de la proprioceptorii musculaturii trunchiului şi membrelor (fusurile neuro-musculare) asupra poziţiei membrelor în spaţiu, de la receptorii retinieni vizuali asupra poziţiei întregului corp faţă de corpurile înconjurătoare şi de la exteroceptorii cutanaţi care intră în contact cu punctele de sprijin ale corpului pe sol sau cu obiectele înconjurătoare (vezi funcţiile senzitive ale SNC) (fig. 18.9).

Toate aceste informaţii ajung la diferite etaje ale axului cerebro-spinal (măduvă, trunchi cerebral, nucleii cenuşii centrali, scoarţă cerebrală şi cerebel), declanşând o serie de reacţii care pot fi sintetizate în: reacţii statice locale, reacţii statice segmentare şi reacţii statice generale (după Magnus). Acestea dirijează întreg travaliul static general în vederea menţinerii poziţiilor adecvate impuse de anumite circumstanţe (vezi reglarea generală a posturii şi locomoţiei). Deşi elementul de bază în mecanismul posturii este reflex, participarea centrilor superiori corticali este indispensabilă, cum o dovedeşte, de altfel, imposibilitatea staţiunii verticale în cazul pierderii conştienţei (vezi funcţiile motorii ale SNC).

După cum s-a mai precizat, menţinerea poziţiilor (posturii) nu este posibilă fără menţinerea echilibrului corpului, care rezultă tot din intrarea în acţiune a reflexelor posturale.

Conform legii echilibrului, starea de echilibru se realizează atunci când proiecţia verticală a centrului de greutate al corpului cade în interiorul bazei de susţinere. Stabilitatea poziţiei este cu atât mai mare, cu cât proiecţia centrului de greutate este mai apropiată de centrul bazei de susţinere. Poziţia anormală a capului în spaţiu modifică percepţiile senzoriale la nivelul retinei şi labirintului, determinând reflexe de redresare a muşchilor cefei, care readuc capul şi, succesiv, corpul în poziţie normală. Astfel, mecanismul de echilibru intricat cu cel de postură pune în joc o mare parte a musculaturii scheletice şi numeroşi centri ai sistemului nervos central (vezi reglarea tonusului de postură, analizori şi SNC).

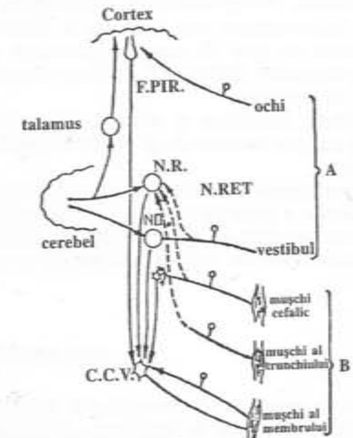


Fig. 18.9. Mecanisme tonigene generale. *A:* Elemente receptoare (senzitivo-senzoriale). F.PIR., fasciculul piramidal. N.R., nucleul roşu. N.RET., nucleul reticulat. ND, nucleul dinţat. *B:* Elemente de execuţie (neuro-motorii) C.C.V., centrii coordonatori ventrali. (Guyton, 1974).

Grupele musculare posturale principale. Practic, la realizarea şi menţinerea oricărei poziţii intervin toate grupele musculare ale corpului, dar cu precădere grupul extensorilor intervine şi cu efectuarea unui travaliu static. Toate grupele agoniste şi antagoniste acţionează ca nişte cupluri de forţă, neutralizându-se reciproc, însă, întotdeauna, în fiecare poziţie intră în acţiune cu predominanţă anumite grupe musculare, particulare în realizarea acelei posturi.

Mijloacele de stabilizare pasivă şi participarea pârghiilor osteo-articulare. În realizarea posturii există o colaborare strânsă între dispozitivul activ muscular şi cel pasiv tendino-ligamento-osteo-articular. Astfel, dintre mecanismele de stabilizare pasivă, uni rol deosebit revine echilibrului intrinsec al coloanei vertebrale, capsulei şi ligamentelor unor articulaţii hiperextinse, punerea sub tensiune a fasciilor şi aponevrozelor sau intrarea în contact a unor segmente osoase care blochează mişcarea.

În baza principiilor biomecanicii şi anatomiei funcţionale, în cadrul lanţurilor cinematice închise (membrele pe care se sprijină corpul în menţinerea poziţiei respective), pârghiile osteo-articulare acţionează ca pârghii de gradul I, de sprijin; în cadrul lanţurilor cinematice deschise (membrele libere, fără sprijin), pârghiile osteo-articulare acţionează ca pârghii de gradul III, de viteză.

18.4.2. POZIŢIA ORTOSTATICĂ BIPEDĂ

Trecerea la staţiunea bipedă şi plantigradă a omului primitiv a reprezentat unul din primele salturi care l-a diferenţiat de antropoide. Regiunea lombo-sacrată a devenit locul principal de întâlnire a două forţe cu acţiune contrarie, care menţin corpul în poziţie de echilibru: pe de o parte, greutatea masei corporale, ca forţă tinzând să coboare centrul de greutate, şi, pe de alta, forţa musculară şi cea ligamentară, care tind să-l menţină într-o poziţie adecvată necesităţilor de viaţă.

În staţiunea bipedă, centrul de greutate este localizat la încrucişarea planului dorso-sacral, care trece prin partea superioară a celei de-a doua vertebre lombare (L_2), cu planul medio-frontal.

Văzut din faţă, firul cu plumb se suprapune planului medio-sagital şi cade în mijlocul bazei de susţinere, reprezentată de o suprafaţă trapezoidală, limitată de marginile externe ale plantelor.

În sprijinul biped, centrul de greutate principal mai are doi centri secundari, plasaţi în mijlocul articulaţiilor coxo-femurale, astfel încât proiecţia lor cade în zonele plantare undeva mai la mijloc şi mai înapoia lor.

Aparatul locomotor al omului s-a adaptat, astfel, în staţiunea bipedă poziţiei ortostatice, considerată ca fundamentală pentru statica şi dinamica lui. Această poziţie a deplasat în primul rând acţiunea gravitaţiei asupra membrelor superioare. Obligaţia impusă picioarelor şi gambelor de a suporta greutatea corpului a dus la dezvoltarea şi întărirea acestor elemente. Pelvisul s-a adaptat, de asemenea, la staţiunea verticală, deşi într-o manieră incompletă, în timp ce trunchiul a suferit o angulaţie la nivelul articulaţiei lombo-sacrate, care reprezintă o zonă de extremă slăbiciune pe plan mecanic.

În plus, apar modificări structurale ale organelor de susţinere, în special aşezarea traveelor osoase, care s-au orientat în direcţie verticală, după liniile principale de forţă ce acţionează vertical asupra corpului omenesc.

Modificările morfologice din această evoluţie au antrenat şi schimbări corespunzătoare la nivelul sistemului nervos central, legate de menţinerea echilibrului postural în faţa forţelor gravitaţionale, modificând în aceeaşi măsură comportamentul biologic printr-o largă viziune câştigată odată cu trecerea la staţiunea bipedă.

Mecanisme posturale ortostatice. Ca rezultat al unui ansamblu de reflexe posturale şi de redresare, poziţia ortostatică este menţinută prin dispozitivele de reglare posturală menţionate anterior, pe baza informaţiilor primite de la proprioceptorii musculari, tendinoşi, ligamentari şi articulari (gradul de tensiune, întindere şi presiune), de la receptorii labirintici şi cei retinieni, care înştiinţează creierul asupra poziţiei corpului în fiecare moment (vezi anolizorii, mecanismele de reglare posturală).

Ca mijloc activ de stabilizare ortostatică pe baza reflexului miotatic (dezvoltat în special la nivelul muşchilor extensori), mecanismul de menţinere a staţiunii bipede se realizează prin rezistenţa opusă greutăţii corpului, care tinde să flecteze genunchii şi şoldurile. Aceasta atrage după sine întinderea extensorilor, stimularea fusurilor neuro-musculare, contracţia reflexă a extensorilor care fixează genunchii, restabilind poziţia ortostatică. În staţiunea verticală bipedă, forţei greutăţii corpului i se opun nu numai forţa activă a muşchilor, ci şi cea pasivă a formaţiunilor capsulelor ligamentare şi a dispozitivului osteo-articular în ansamblul său.

Ca mijloc pasiv de stabilizare ortostatică, acesta acţionează prin pârghiile de gradul I ale membrelor inferioare, ca lanţuri cinematice închise, iar prin cele de gradul III ale membrelor superioare, ca lanţuri cinematice deschise, intervenind în mod complementar la realizarea celor mai diverse acte motorii particulare poziţiei bipede.

Numeroase cercetări privind staţiunea verticală au putut demonstra că un om echilibrat convenabil în poziţie verticală prezintă o activitate musculară scăzută la nivelul trunchiului şi al coapselor. Explicaţia acestor constatări surprinzătoare stă în dispoziţia scheletului, ligamentelor şi părţilor moi, în aşa fel încât un echilibru tranzitoriu şi instabil poate fi asigurat în mod pasiv. Aportul acestuia poate suplini parţial sau total stabilitatea creată de dispozitivul activ muscular în unele cazuri patologice, cum ar fi paraliziile poliomielitice. Această poziţie verticală pasivă nu poate fi menţinută şi subiectul ar cădea dacă nu ar interveni activitatea musculară (un paraplegic nu poate sta în picioare). De îndată ce intervine o pierdere de echilibru apar reacţiile musculare compensatoare complexe care să-l restabilească; în acel moment, contracţia musculară încetează, până la apariţia unui nou dezechilibru.

Un om în poziţie verticală pasivă poate cădea în orice direcţie: înainte, înapoi sau într-o parte. Muşchii care se opun căderii, în special cei din grupul extensorilor, joacă un rol antigravitaţional. În funcţie de direcţia căderii, acest rol antigravitaţional îi revine unuia sau altuia din muşchii trunchiului sau membrelor. Atunci când corpul se apleacă în faţă, extensorii trunchiului şi flexorii gambei se contractă cu o forţă suficientă pentru a restabili echilibrul, ca urmare a unor reflexe miotatice declanşate şi coordonate de un veritabil dispozitiv kinestezic cuplat analizatorilor vestibular şi vizual. Când, dimpotrivă, corpul se răstoarnă în spate, se contractă marii drepţi abdominali şi extensorii gambei, în timp ce o înclinare laterală antrenează un răspuns controlateral al oblicilor.

Aceste răspunsuri sunt de origine reflexă şi rezultă din influxul provenit, în parte, de la receptorii de întindere din trunchi şi membrele inferioare şi, în parte, de la receptorii cefalici, mai ales ai ochilor. Se constată apoi că staţiunea verticală cu ochii închişi este puţin stabilă, fiind însoţită de oscilaţii ale trunchiului. Această observaţie poate uşor dovedi că aferenţele vizuale joacă un rol important în menţinerea reflexă a staţionării verticale la om.

Aspectele prezentate converg la ideea că reglarea posturii normale la corpul intact depinde, în consecinţă, de activitatea integrală a tuturor mecanismelor reflexe pe care le-am amintit. Fiecare celulă a cornului ventral este un punct de convergenţă; la acest nivel se opresc fibrele provenind de la numeroase rădăcini dorsale şi cele provenite de la toate nivelurile trunchiului cerebral şi ale măduvei spinării. Postura este normală atunci când activitatea acestor căi convergente este coordonată în mod convenabil. Menţinerea unei poziţii şi mişcările de adaptare destinate să restabilească echilibrul pun în joc o mare parte a musculaturii scheletice şi numeroase zone din axul cerebro-spinal, care vor fi discutate mai pe larg la funcţiile motorii ale SNC. În acest sens, rămâne valabilă afirmaţia că postura este baza mişcării, astfel încât, prin intermediul acesteia, plecând de la o postură se ajunge totdeauna la o altă postură. Datele prezentate, corelate într-un concept de analiză anatomo-biomecanică, fac obiectul unor preocupări de specialitate ortopedică şi recuperaţională privind patologia staticii şi locomoţiei umane, ele fiind tratate pe larg în cadrul acestor discipline.

18.4.3. MECANISMELE GENERALE ALE LOCOMOŢIEI

Impusă de interacţiunea permanentă şi sub cele mai diverse forme cu mediul înconjurător, mişcarea corporală în ansamblu sau a diferitelor sale segmente reprezintă unul din mijloacele principale de relaţie şi adaptare continuă a organismului la condiţiile mereu schimbătoare ale mediului. Implicit, se poate explica astfel gradul înalt de diferenţiere a mişcării în evoluţia animală, care este particulară fiecărei specii conform cu modul său de viaţă, fapt evidenţiat şi în cadrul dezvoltării motorii din viaţa intrauterină. Încă din acest stadiu, fiinţa umană are reflexul absolut al necesităţii de a se mişca.

Nou-născutul vine pe lume cu o activitate motorie de bază şi o dotare în mişcări dezordonate care, ulterior, se vor putea individualiza în raport cu evoluţia sa.

În primele săptămâni de viaţă, nou-născutul prezintă chiar un „mers automat tip primar", în cazul în care este susţinut de axile. Acesta dispare şi reapare abia către sfârşitul primului semestru sau chiar al primului an de viaţă, sub forma unui automatism condiţionat. În tot acest interval, se instalează o stare de astazie, caracterizată prin absenţa echilibrului în poziţie ortostatică. Când staţiunea bipedă este pe deplin câştigată, la 4–5 ani, se poate vorbi de un început al educaţiei motorii.

În acest caz, schemele motorii în vederea însuşirii unor mişcări elementare, legate de universul încă limitat al copilului care se dezvoltă în cursul primilor 3 ani de viaţă, sunt condiţionate de forţele gravitaţionale, în particular, şi de mediul înconjurător (spaţiu, suprafaţă, obiecte), în general.

18.4.3.1. Noţiuni generale de dinamică şi cinematică locomotorie

Locomoţia – deplasarea, mişcarea în sens biomecanic – apare ca o modificare a poziţiei corpului, în general, sau a unor părţi din acesta, în particular. Apelând la principiile mecanicii în analiza funcţiei de locomoţie, se pleacă de la tratarea aspectelor dinamice şi cinematice ale acesteia. Studiul dinamic al genezei mişcării este legat de forţele care colaborează la realizarea cuplului de mişcare, cât şi de factorii de care depinde dezvoltarea acestor forţe.

Studiul cinematic se referă la stabilirea reperelor de mişcare, a direcţiilor şi amplitudinii acestora în diverse planuri şi în raport cu diferite axe biomecanice, cât şi a diferite cupluri şi lanţuri cinematice dezvoltate la nivelul aparatului locomotor.

Analiza dinamică şi cinematică a locomoţiei este completată cu enunţarea unor principii generale de biomecanică morfo-funcţională.

Biodinamica locomoţiei. Mişcările care realizează locomoţia corpului omenesc sunt rezultatul acţiunii combinate a unui ansamblu de componente biomecanice active şi pasive, care fac parte integrantă din alcătuirea aparatului locomotor. În acest sens, activitatea statică posturală, cât şi cea dinamică locomotorie sunt asigurate de intrarea în joc, pe de o parte, a unor elemente anexate aparatului locomotor (receptori, nervi, centri nervoşi) şi, pe de alta, a unor componente proprii ale acestuia (muşchi, pârghii osoase, articulaţii).

Realizarea actului motor propriu-zis impune participarea obligatorie a tuturor componentelor amintite, iar finalizarea şi specificitatea acestuia sunt condiţionate de ordinea succesiunii în timp a unor evenimente informaţionale şi efectoare, începând cu mesajul senzitiv, mesajul motor (voluntar sau reflex), contracţia musculară şi terminând cu mobilizarea sau fixarea poziţională a componentelor osteo-articulare.

Astfel, o mişcare poate fi declanşată voluntar printr-un mesaj senzitiv, particular vizual, care iniţiază suita ulterioară de evenimente în ordinea amintită. În cazul unei mişcări reflexe, de redresare, are loc o antrenare iniţială a componentelor osteo-articulare, cu solicitarea ulterioară a receptorilor de întindere fusali şi tendinoşi declanşatori ai unui mesaj senzitiv inconştient, urmat de succesiunea celorlalte evenimente în ordinea citată mai sus, până la mobilizarea sau fixarea poziţională favorabilă actului motor impus.

O parte din evenimentele amintite (geneza şi conducerea mesajului senzitiv şi a celui motor) este tratată în cadrul funcţiilor senzitive şi motorii ale SNC; în acest context, se vor face doar referiri strict legate de interacţiunile lor în organismul luat ca un tot unitar. Din acest punct de vedere, se revine asupra unor aspecte privind contracţia musculară în organism, ca principală forţă motrice, alături de acţiunea pârghiilor osoase şi mobilizarea osteo-articulară, ca elemente mecanice definitorii ale funcţiei locomotorii.

Coordonarea acţiunilor musculare în locomoţie. Fie că sunt implicaţi în realizarea mişcărilor voluntare, semivoluntare sau reflexe, în exercitarea unui act motor intervin, în afara muşchilor principali (agonişti), şi alte grupe musculare, din care deosebim:

- *motorul primar* este muşchiul care controlează efectuarea continuă şi gradată a mişcării conform legii Sherrington (vezi SNC);
- *muşchii de fixare* susţin segmentul în poziţia cea mai utilă, conferind forţa mişcării;
- *muşchii neutralizatori* sunt antagoniştii care suprimă mişcarea secundară a „motorului principal", intervenind după terminarea mişcării. Interacţiunea dintre muşchii sinergici şi antagonişti măreşte supleţea şi precizia mişcării, care creşte odată cu creşterea numărului de muşchi antrenaţi în mişcare. Cu cât relaxarea antagoniştilor este mai mare, cu atât mişcarea este mai rapidă şi mai puternică. Cu cât direcţia tracţiunii se îndepărtează de normală, cu atât este mai important rolul sinergicilor în controlul orientării. Astfel, problema intervenţiilor musculare în actul motor devine şi mai complexă, ţinând seama atât de funcţionarea globală sau zonală a unora din muşchi, cât şi de participarea coordonată a unor lanţuri de grupe musculare. Acestea, prin acţiuni armonice sincronizate într-o anumită succesiune, dezvoltă întreg ansamblul de mişcări particulare unei anumite activităţi motorii, în vederea menţinerii unei poziţii, sau executării unei deplasări ori a unui travaliu în cele mai variate circumstanţe.

Ca dispozitiv activ al aparatului locomotor, muşchii scheletici asigură diversele activităţi ale acestuia prin capacitatea lor de contracţie de tip *izotonic* sau *izometric*, producând fie deplasări ale pârghiilor pasive osoase în contextul unor mişcări, fie menţinerea unei anumite poziţii a acestora în cadrul activităţii posturale. În timp ce, în condiţiile întregului organism, contracţiile sunt obţinute în majoritatea cazurilor de ambele tipuri şi în special sub forma lor fuzionată de secuse multiple – cunoscute sub denumirea de *tetanos* şi generate prin impulsurile nervoase reflexe sau voluntare, contracţia muşchiului izolat se obţine cu ajutorul excitaţiei directe sau indirecte a preparatului gastrocnemian (de broască). Se pot înregistra în acest caz, cu ajutorul unor miografe, începând de la secusa simplă (izotonică sau izometrică), până la contracţia fuzionată imperfect sau perfect, de durată şi amplitudine diferite, în raport cu felul excitaţiei, durata, amplitudinea şi frecvenţa de aplicare.

Acţiunea pârghiilor osoase. Scheletul poate fi considerat ca o combinaţie de pârghii ce alcătuiesc dispozitivul pasiv osteo-articular al aparatului locomotor.

Tipul, amplitudinea şi forţa mişcărilor sunt guvernate, pe de o parte, de lungimea pârghiilor osoase şi natura articulaţiilor care leagă segmentele mobile, cât şi de dispoziţia, forma şi numărul muşchilor care acţionează asupra acestora, ca şi de sarcinile care trebuie să fie mobilizate.

În acest caz, ca forţă motrice care ar interveni în realizarea mişcărilor poate fi considerată şi acţiunea pârghiilor osoase. Ţinând cont de definiţia lui Lapique, în care „muşchiul este un organ diferenţiat ce produce prin contracţia lui un lucru mecanic", segmentele osoase asupra cărora acesta acţionează se comportă din punct de vedere mecanic asemenea unor pârghii.

Un scurt rapel ne precizează trei puncte de aplicare a forţelor la nivelul pârghiei: două aparţin forţelor statice de sprijin (S) şi rezistenţă (R); al treilea punct aparţine forţei motorii (F) (fig. 18.10).

La pârghia reprezentată de un oarecare segment osos, sprijinul (S) este reprezentat de axa biomecanică a mişcării sau de punctul de sprijin pe sol; rezistenţa (R) este dată de greutatea corpului sau a segmentului care se deplasează, la care se poate adăuga şi greutatea sarcinii de mobilizat, iar forţa (F) este reprezentată de inserţia pe segmentul osos a muşchiului care realizează mişcarea. După raportul de aplicare a acestor trei puncte, pârghiile se clasifică în: pârghii de gradul I (cu sprijinul la mijloc), de gradul II (cu rezistenţa la mijloc) şi de gradul III (cu forţa la mijloc).

Funcţia mecanică a pârghiilor şi extrapolarea lor la nivelul angrenajului osteo-articular se deduce din formula de echilibru:

$$F \times l = R \times r,$$

în care F = forţa, l = braţul forţei, R = rezistenţa şi r = braţul rezistenţei.

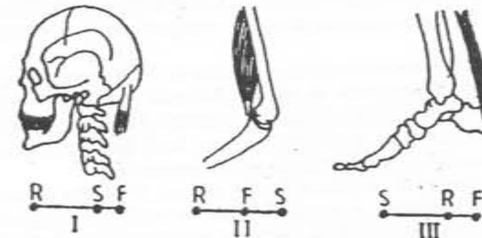


Fig. 18.10. Exemple de pârghii din corpul omenesc: de gradul I, II, III.

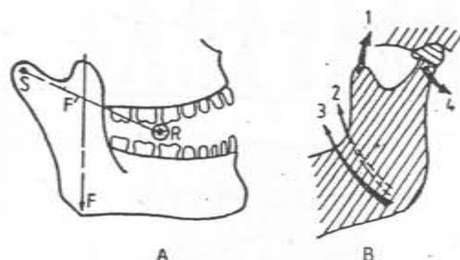


Fig. 18.11. Dispozitivul masticator temporo-mandibular. *A:* Mandibulă – pârghie de gradul III. *B:* Forțe active musculare. (1) temporal; (2) maseter; (3) pterigoidieni; (4) articulația temporo-mandibulară.

De aici, pârghiile de gradul I sunt cunoscute ca pârghii de echilibru, cele de gradul II ca pârghii de forță, iar cele de gradul III ca pârghii de viteză.

Raportul de distanță a punctelor de aplicare a celor trei forțe are o deosebită importanță în mecanica pârghiilor, de gradul III în special. În acest caz, pârghiile în care forța de aplicare este mai apropiată de punctul de sprijin sunt etichetate ca fiind și de viteză, iar cele în care aceasta este apropiată de punctul de rezistență sunt utilizate ca pârghii de forță, acționând însă cu viteze mult mai scăzute.

Mobilitatea dispozitivului articular. Mobilitatea articulară trebuie considerată ca un factor activ care participă la realizarea mișcărilor, imprimând chiar direcția acestora, astfel încât joacă rolul unei forțe motrice. În acest caz, articulațiile nu au numai un simplu rol pasiv în executarea mișcărilor, forma lor și gradul de libertate de mișcare pe care îl oferă reprezentând factori importanți care dirijează direcția și sensul mișcărilor, putând limita, în același timp, și amplitudinea acestora.

Din punct de vedere al mobilității articulare, pe plan funcțional nu se pot distinge decât două categorii de articulații: unele care sunt concepute pentru mișcarea pieselor scheletice (articulațiile membrelor și mandibulei), denumite mobile, iar altele care au, dimpotrivă, rol în sudura acestora și fixitatea lor (articulațiile oaselor craniene), cunoscute sub numele de articulații imobile sau fixe (fig. 18.11).

Interacțiuni biomecanice externe. La realizarea funcției de locomoție, „forțelor somatice" descrise mai sus (comanda nervoasă motorie, contracția musculară, acțiunea pârghiilor osoase, mobilitatea articulară) li se opun o serie de factori ai mediului extern cu care aparatul locomotor interacționează în timpul activităților sale specifice.

Dintre aceștia, atrag atenția: greutatea corpului impusă de forța gravitațională care tinde să atragă corpul spre pământ, inerția care tinde să prelungească și să mențină o stare dată, presiunea atmosferică ca o componentă a forței gravitaționale, cu rol deosebit pentru menținerea în contact a suprafețelor articulare, rezistența mediului care tinde să se opună mișcării corpului, cât și forța de frecare care interacționează în contactul componentelor corporale cu solul, căreia i se alătură și forța de reacție a suprafeței de sprijin, egală și de sens opus forței gravitaționale.

Spațiul restrâns al expunerii nu permite tratarea mai pe larg a unor astfel de interacțiuni, ele fiind consemnate în diverse alte capitole și aparținând unor domenii de strictă specialitate.

18.4.3.2. **Biocinetica locomoției**

Analiza cinematică a mișcării pornește de la stabilirea reperelor de mișcare (planuri și axe), a tipurilor, direcțiilor și amplitudinii mișcărilor în raport cu aceste repere, precum și a diferitelor cupluri și lanțuri cinematice care participă la realizarea celor mai diverse activități locomotorii.

Repere biocinematice. Planurile anatomice sunt suprafețe care secționează imaginar corpul omenesc sub o anumită incidență. În raport cu poziția anatomică, se disting trei planuri de referință, perpendiculare unele pe altele.

– *Planul sagital*, numit astfel pentru că este dispus pe direcția suturii sagitale a craniului, pe direcțiile verticală și antero-posterioară. Planul medio-sagital împarte corpul în două jumătăți, dreaptă și stângă.

– *Planul frontal* este denumit astfel deoarece urmează direcția suturii fronto-parietale sau coronare a craniului. Este dispus vertical și împarte corpul într-o parte anterioară și o parte posterioară.

– *Planul transversal* este dispus orizontal și împarte corpul în două părți: superioară și inferioară.

Punctul de intersecție a celor trei planuri reprezintă centrul de greutate al corpului.

Axele biomecanice articulare. Articulațiile mobile (în special diartrozele) pot prezenta unul, două sau chiar trei grade de libertate, corespunzând pentru majoritatea mișcărilor mecanice de rotație cu una, două sau chiar trei axe de mișcare materializată.

Axa de mișcare reprezintă linia situată într-un anumit plan (sagital, frontal sau transversal), în jurul căruia unul din segmentele osoase se deplasează față de celălalt. Uneori, aceasta nu este neapărat fixă, putându-se deplasa odată cu segmentul, încât cunoașterea acestora devine indispensabilă pentru determinarea amplitudinilor articulare de mișcare. Există trei axe fundamentale perpendiculare una pe alta, care corespund planurilor de referință: axa sagitală, axa frontală și axa longitudinală.

– *Axa sagitală* este situată în plan sagital, fiind orientată și dirijată dinainte înapoi; această axă permite mișcări de abducție și adducție în plan frontal.

– *Axa frontală* este situată în plan frontal, în direcție orizontală și dirijată transversal; permite mișcări de flexie și extensie în plan sagital.

– *Axa longitudinală* este verticală și permite mișcări de rotație internă și externă în plan transversal.

Tipuri și direcții de mișcare. Mișcările se pot clasifica în raport cu planul în care este dispusă axa lor de mișcare și în funcție de participarea grupelor musculare (antagoniste fixatoare și neutralizatoare) la acțiunea „motorului" principal (agoniștii – de care depind forța, amplitudinea și poziția în care se execută mișcarea).

În funcție de planurile și axele de referință deosebim:

1) *flexia și extensia.* Sunt mișcări executate în plan sagital, în jurul axei frontale;

2) *abducția și adducția.* Sunt efectuate în jurul axei sagitale într-un plan frontal. În raport cu planul sagital al corpului, abducția depărtează, iar adducția apropie de acest plan toate segmentele membrelor;

3) *înclinarea (inflexia) laterală.* Desemnează mișcări de lateralitate ale capului, gâtului și trunchiului, într-un plan frontal, în jurul axei sagitale. În mod obișnuit, la aceste mișcări se asociază și o rotație;

4) *rotația.* Se efectuează în jurul axului longitudinal și în plan transversal pentru toate părțile corpului, în afară de omoplat și claviculă. Poate fi externă și internă;

5) *bascula.* Termenul se utilizează pentru a defini anumite mișcări ale bazinului și omoplatului. În cazul omoplatului, bascula traduce o rotație în jurul axei sagitale, în timp ce pentru bazin aceasta poate fi în anteversie (anterior), retroversie (posterior) sau laterală (spre stânga sau dreapta);

6) *circumducția.* Este mișcarea care se execută simultan pe mai multe planuri, fiind o combinație succesivă de mișcări de flexie, extensie, abducție și adducție, care descriu o mișcare circulară particulară;

7) *glisarea și hiperextensia.* Sunt mișcări care depășesc limitele fiziologice. Glisarea se produce la nivelul suprafețelor articulare plane sau foarte ușor incurbate, în timp ce hiperextensia semnifică depășirea limitelor fiziologice ale rezistenței.

Ținând cont de gradul de participare a grupelor musculare antagoniste, fixatoare și neutralizatoare la acțiunea mușchilor agoniști, mișcările mai pot fi clasificate în: (1) mișcări de tensiune slabă (scrisul, mișcările de finețe și îndemânare); (2) mișcări de tensiune rapidă (mișcări de forță); (3) mișcări balistice (aruncări, loviri etc.); (4) mișcări de oscilație (pendulări).

În ceea ce privește modul de declanșare și desfășurare sau blocare a unor mișcări cu participarea unor relee motorii conștiente sau inconștiente, acestea sunt împărțite în mișcări voluntare și involuntare (automate).

Particularitățile mișcărilor voluntare. Se încearcă adesea o distincție între mișcările „voluntare" și cele „automate" (mersul, săritura, fuga).

În acest sens, clasificarea existentă, în mișcări pur voluntare și mișcări involuntare (automate, inconștiente, reflexe), își pierde sensul, mișcările voluntare rămânând ca atare doar în scopul lor de realizare, cu participarea obligatorie a unor mecanisme complexe inconștiente, automate. În plus, realizarea

unei asemenea împărţiri devine şi mai dificilă ţinând cont de posibilităţile evoluţiei unei activităţi motorii voluntare dobândite prin exerciţiu într-o activitate automată datorită transformării într-o deprindere.

Totuşi, unele particularităţi pot fi ataşate mişcărilor voluntare, pentru o mai bună conturare în raport cu celelalte:

- mişcarea voluntară cea mai simplă implică participarea unor multiple grupe musculare;
- întinderea şi forţa mişcărilor voluntare pot fi modificate atât prin variaţia frecvenţei de descărcare a fiecărui motoneuron, cât şi prin variaţia numărului de motoneuroni şi, în consecinţă, a numărului de unităţi motorii puse în joc (confirmat prin traseu EMG de interferenţă);
- diversele componente ale mişcărilor voluntare trebuie să se succeadă într-o ordine convenabilă, iar mişcarea în întregime să fie adaptată la stimulii care o nasc;
- mişcarea voluntară se grefează întotdeauna pe un fond de activitate posturală.

O serie de aspecte privind mecanismele de producere şi dirijare a acestora spre un anumit scop sunt amintite în cadrul funcţiilor motorii ale SNC.

Activităţi motorii involuntare (automate). În cazul în care evoluţia unor activităţi motorii voluntare ajunge la o deprindere, însuşită prin exerciţiu, aceasta poate căpăta un caracter automat stereotipic. Printre cele mai importante se situează mersul, alergarea, săritura şi o serie de activităţi efectuate cu membrele superioare, cum ar fi scrisul sau cântatul la un instrument.

Pentru exemplificarea unor aspecte privind particularităţile de producere a mişcărilor automate, ne oprim asupra mersului.

Ca activitate motrice automată în care intervin mecanisme atât de reglare a mişcării, cât şi de echilibrare statokinetică, mersul reprezintă deprinderea motrică prin care se realizează în mod obişnuit locomoţia corpului în coordonatele spaţiale. Mecanismul principal pe care se bazează mersul este mişcarea alternativă şi constantă a celor două membre inferioare care-şi asumă pe rând funcţia de suport şi propulsor.

Evoluţia filogenetică a dus la dezvoltarea unei astfel de forme arhitecturale a corpului omenesc, încât acesta să poată acţiona cu o remarcabilă conservare de energie şi, în acelaşi timp, să respecte cele două mari cerinţe ale mersului: stabilitate şi mobilitate. *Stabilitatea* este esenţială, deoarece balansarea şi echilibrul trebuie susţinute în timpul accelerării, decelerării şi oscilaţiilor care se produc la fiecare pas. *Mobilitatea* care rezultă din coordonarea activităţii musculare, a gravitaţiei şi a inerţiei sistemelor de pârghii este indispensabilă dirijării diferitelor segmente ale corpului pe traiectoria progresiei.

Fazele mersului. Primul impuls în pornirea mersului este declanşat în apropierea centrului de greutate, când trunchiul se apleacă înainte pentru ca proiecţia centrului de greutate să treacă înaintea bazei de susţinere; aproape concomitent, membrul inferior de sprijin se extinde şi corpul este proiectat înainte şi puţin în sus; simultan cu aceasta, celălalt membru inferior, care devine pendulant, părăseşte solul şi este proiectat înaintea membrului de sprijin şi fixat din nou pe sol. Fazele se repetă apoi cu membrele în poziţie inversă.

Mersul se compune astfel dintr-o serie de perioade de sprijin unilateral, separate între ele prin perioade de sprijin dublu.

„Pasul" mersului ar corespunde seriei de mişcări care se succedă între cele două poziţii identice ale unui singur picior. Prin înregistrări cinematografice de mare viteză (100 de imagini/s) s-au putut preciza patru momente principale: (1) debutul dublului sprijin; (2) dublul sprijin; (3) sprijinul unilateral cu — *(a)* semipasul posterior, *(b)* momentul verticalei, *(c)* semipasul anterior; (4) debutul dublului sprijin ulterior.

Kinemograma mersului. Datele prezentate mai sus au fost corelate cu diverse înregistrări, din care kinemograma pare cea mai interesantă (fig. 18.12).

Traiectoria şoldului prezintă două oscilaţii verticale, una în faza de sprijin şi una în faza de pendulare.

Traiectoria genunchiului sugerează fidel mişcările de dublu sprijin şi de sprijin unilateral prin oscilaţiile de urcare şi coborâre a traiectoriei.

Traiectoria articulaţiei gleznei este puţin mai complicată, dar ea urmăreşte fidel fazele contactului şi dezlipirii plantei de sol.

În patologia deficienţelor musculare, mecanismele de deplasare se modifică atât segmentar, cât şi în totalitate, determinând o reacţie de adaptare a locomotorului pentru utilizarea unor forţe musculare restante şi punerea în joc a mecanismelor de stabilizare pasivă. Aceasta este posibilă dat fiind că mersul pretinde

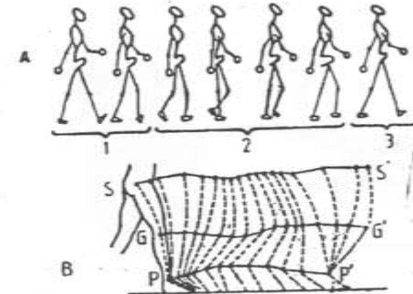


Fig. 18.12. A: Fazele mersului. (1) sprijin bilateral; (2) sprijin unilateral; (3) sprijin bilateral. *B:* Kinemograma mersului normal. *SS'*, traiectoria axei transversale a şoldului. GG', traiectoria axei transversale a genunchiului. PP', traiectoria axei transversale a gleznei (Baciu).

o utilizare minimă de forţă în care un mare rol, după începerea mişcării, îl au forţele exterioare şi în special inerţia.

În cazul alergării sau al fugii, care ajută la deplasarea mai rapidă a corpului, înaintarea se face prin trecerea succesivă a unui membru inferior înaintea celuilalt, sprijinul efectuându-se însă numai pe câte un picior. Între două momente de sprijin au loc mici sărituri prin aruncarea corpului înainte şi suspendarea sa pentru scurt timp în aer.

Centrii de greutate în aterizare nu se deplasează rectiliniu, descriind un traiect sinusoidal în plan vertical şi orizontal. Spre deosebire de mers, în fugă corpul se detaşează de pământ înainte ca piciorul anterior să-l fi atins.

În săritură, omul realizează chiar o desprindere momentană de sol, în unele cazuri suficient de mare, aşa cum are loc în volei, baschet, săritura în lungime sau în înălţime etc. În toate aceste desprinderi, participă aproape întreaga musculatură a aparatului locomotor pentru realizarea echilibrului şi mişcării, dar într-o proporţie diferită calitativ şi cantitativ, funcţie de anumite faze particulare unei activităţi motrice.

În cadrul altor deprinderi motrice, se pot aminti mişcările complexe ale membrelor inferioare şi superioare, cu implicaţii în diverse activităţi semiautomate sau automate, ca baletul, patinajul, scrisul, cântatul la diverse instrumente, sculptura etc.

În acelaşi context amintim mişcările mandibulare legate de îndeplinirea actului masticator sau al celui fonator, cu participarea muşchilor din teritoriile laringian şi faringian, alături de mişcările globilor oculari, cu implicaţii în funcţiile vizuale, de echilibru, orientare şi de relaţie a organismului în complexitatea elementelor din mediul exterior.

19. FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS

19.1. ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A SISTEMULUI NERVOS

Sistemul nervos este reprezentat de ansamblul căilor de conducere şi al centrilor nervoşi care recepţionează, conduc, stochează, prelucrează şi integrează informaţii senzitivo-senzoriale de diverse tipuri, în vederea elaborării reacţiilor reflexe şi voluntare de apărare şi adaptare a organismului la condiţiile variabile impuse de mediul extern sau intern.

Căile de conducere şi centrii nervoşi care asigură sensibilitatea senzitivo-senzorială şi activitatea somatică motorie, indispensabile relaţiilor organismului cu mediul înconjurător, aparţin sistemului nervos somatic sau de relaţie.

Căile şi centrii nervoşi care reglează funcţiile vitale vegetative (circulaţie, digestie, respiraţie, excreţie etc.) formează sistemul nervos vegetativ.

Ambele componente ale sistemului nervos prezintă un segment central (intranevraxial) şi altul periferic (extranevraxial). Căile aferente extranevraxiale sunt în majoritatea cazurilor comune sistemului nervos somatic şi celui vegetativ. Ele sunt formate din prelungirile dendritice şi axonale ale neuronilor senzitivi şi senzoriali cu sediul în ganglionii spinali şi, respectiv, cranieni. Excepţie fac doar fibrele senzitive plecate de la nivelul zonelor reflexogene viscerale. La rândul lor, căile eferente posedă centri şi fibre nervoase proprii fiecăreia din cele două componente ale sistemului nervos (fig.19.1).

Centrii sistemului nervos somatic sunt situaţi numai intranevraxial, în strânsă interdependenţă cu centrii organo-vegetativi cerebro-spinali. Spre deosebire de centrii coordonatori ai vieţii de relaţie, centrii organo-vegetativi au sediul atât intranevraxial, cât şi extranevraxial, la nivelul ganglionilor paravertebrali, prevertebrali şi previscerali.

Pe plan funcţional, sistemul nervos somatic asigură relaţiile dintre organism şi mediul înconjurător, în timp ce sistemul nervos al vieţii vegetative reglează şi adaptează la necesităţi activitatea organelor şi ţesuturilor care aparţin aceluiaşi organism. Cele două sisteme sunt interconectate la diferite niveluri ale axului cerebro-spinal, realizând împreună cu sistemul endocrin reacţiile neuro-endocrino-metabolice generale şi locale de răspuns la diversele solicitări, urmate de restabilirea şi menţinerea echilibrelor homeostazice, caracteristice stării de sănătate.

Subordonate sistemului nervos, glandele endocrine reprezintă cea de a treia cale eferentă cu rol predominant în reglarea funcţiilor metabolice ale organismului.

Spre deosebire de reacţiile somato-vegetative compensatoare, care sunt rapide, intervenţia glandelor endocrine este de regulă lentă, prelungind în timp efectele componentei nervoase iniţiale. Ca urmare a informaţiilor sosite la centrii coordonatori, pe căile aferente senzitivo-senzoriale din mediul ambiant şi propriul organism, sistemul nervos elaborează, dirijează şi armonizează reacţiile motorii şi secretorii eferente, indispensabile apărării, adaptării şi homeostaziei. Funcţionând după principiul conexiunii inverse şi retroacţiunii, căile aferente şi eferente se influenţează reciproc prin procese de autoreglare şi control de tip *feed-back* negativ şi pozitiv, cu participarea obligatorie a centrilor coordonatori, în vederea corectării reacţiilor neuro-endocrine şi adaptării permanente a acestora la necesităţile variabile ale organismului.

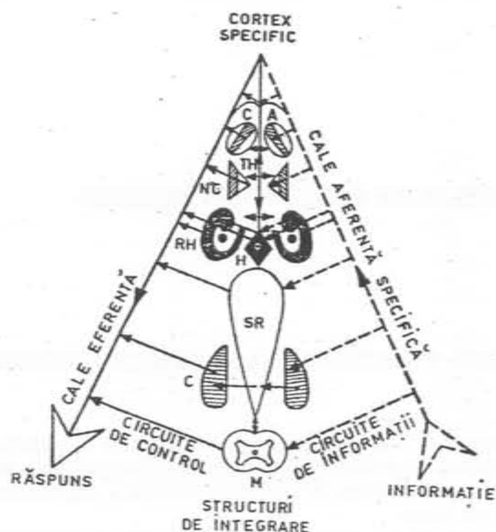


Fig. 19.1. Schema cibernetică de organizare structural-funcțional a axului cerebro-spinal. CA, cortex asociativ. TH, talamus. NC, nuclei cenușii. RH, rinencefal. H, hipotalamus, SR, substanță reticulată. C, cerebel. M, măduva spinării.

Complexitatea activităților de control pe care le realizează sistemul nervos este unică. El primește mii de informații de la nivelul organelor senzoriale, pe care le integrează pentru a elabora un răspuns corespunzător, în scopul de a realiza o confirmare cât mai adecvată a organismului la mediul înconjurător.

De altfel, integrarea organismului în mediul său de viață se realizează datorită:

– posibilității de traducere a variațiilor energetice înconjurătoare în senzații specifice, prin intermediul „sistemelor aferente“ sau al „sistemelor senzitivo-senzoriale“;

– capacitatea de a elabora și realiza reacții de răspuns adecvat solicitărilor din mediul înconjurător, prin „sisteme eferente“ sau „sisteme motorii“;

– activități de integrare adecvată a organismului în mediul său de viață, printr-o tratare corespunzătoare a informațiilor. Rezultatul acestor procese asigură comportamentul adecvat, iar la om și funcțiile intelectuale.

Astfel, sistemul nervos realizează preluarea, transmiterea și integrarea informațiilor senzitivo-senzoriale și elaborarea reacțiilor adaptative reflexe și voluntare (comportamentale, ideative și psiho-emoționale).

19.1.1. SISTEMELE SENZITIVO-SENZORIALE

Cea mai mare parte a activității sistemului nervos este rezultatul experienței senzoriale care provine de la receptorii senzitivo-senzoriali tactili, termici, dureroși, vizuali, auditivi, gustativi, olfactivi, proprioceptivi, statokinetici etc.

Impactul dintre variațiile energetice din mediul extern și senzorii organismului poate să genereze reacții imediate sau memoria lor poate fi stocată la nivelul creierului timp de minute, săptămâni sau ani, contribuind astfel la realizarea unor reacții ulterioare.

De la nivelul receptorilor, informația abordează sistemul nervos central, antrenând în activitate măduva spinării, trunchiul cerebral, cerebelul, talamusul și ariile senzitivo-senzoriale corticale (fig. 19.2).

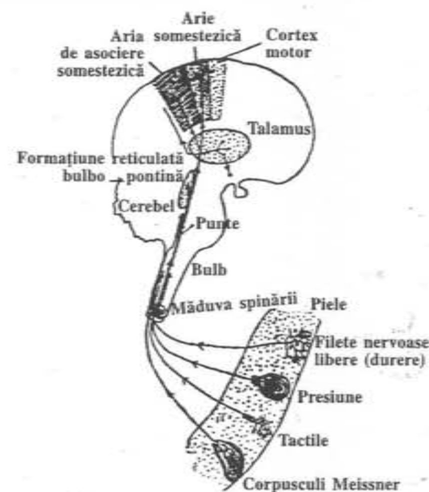


Fig. 19.2. Reprezentare schematică a sistemului aferent senzitiv.

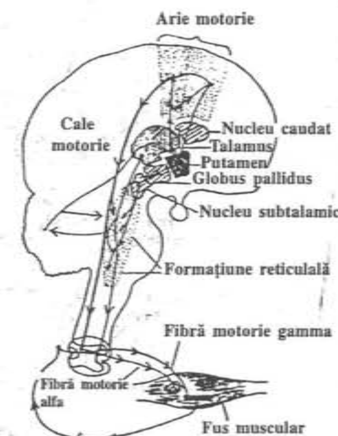


Fig. 19.3. Reprezentarea schematică a sistemului motor.

Din informațiile senzitivo-senzoriale ajunse la scoarța cerebrală, numai o mică parte servește la inițierea răspunsului reflex sau voluntar imediat. Majoritatea lor este stocată și prelucrată în vederea realizării unor activități motorii sau ideative ulterioare.

19.1.2. SISTEMELE MOTORII SAU EFECTOARE

Sistemul nervos central are ca principal rol controlul diverselor activități ale organismului (contracția mușchilor scheletici, a mușchilor netezi din structura organelor interne, secreția glandelor exo- și endocrine). Aceste activități poartă numele generic de funcții motorii ale sistemului nervos, iar mușchii și glandele respective sunt denumite efectori, întrucât efectuează activități dictate de semnalele nervoase (fig. 19.3).

Componentele sistemului nervos care asigură controlul contracției musculaturii scheletice alcătuiesc „sistemul motor somatic“.

Un sistem asemănător care controlează activitatea mușchilor netezi și a glandelor exo- și endocrine ce operează în paralel cu sistemul motor somatic reprezintă „sistemul motor vegetativ“.

Sistemul nervos central participă la realizarea motricității organismului, prin intermediul unor structuri care cuprind arii corticale, nucleii bazali, cerebelul, trunchiul cerebral și măduva spinării. Fiecare etaj are particularități funcționale specifice de intervenție în controlul motricității organismului. Astfel, în timp ce regiunile inferioare (măduva, trunchiul cerebral) realizează în special răspunsuri reflexe instantanee, automate, la stimulii senzitivo-senzoriali, regiunile superioare participă la elaborarea unor mișcări deliberate, controlate prin procesele de gândire de la nivelul emisferelor cerebrale.

Activitatea sistemului nervos poate fi asimilată funcționării ordinatoarelor, ale căror circuite de intrare sunt comparabile cu sistemele senzoriale, iar circuitele de ieșire cu sistemele motorii. Între circuitele de intrare și ieșire se găsesc mecanisme care efectuează diferite tipuri de calcule, într-o succesiune determinată de unitatea de programare.

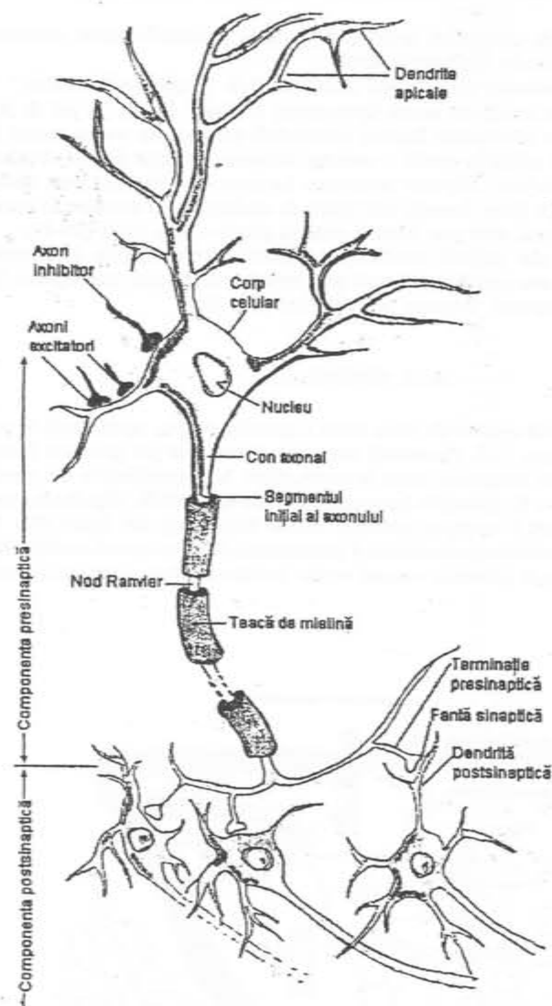


Fig. 19.4. Reprezentarea schematică a unui neuron.

Creierul uman se comportă ca un ordinator ce primeşte informaţii senzitivo-senzoriale pe care le utilizează, împreună cu informaţiile stocate, în vederea elaborării diverselor forme de activitate a organismului. Cum atât stocarea şi prelucrarea informaţiilor, cât şi elaborarea răspunsurilor reflexe sau voluntare au loc la nivelul sinapselor interneuronale, într-un prim moment vor fi succint prezentate principalele date de histo-fiziologie neuronală.

19.2. ELEMENTE DE HISTO-FIZIOLOGIE NEURONALĂ

Ca unitate morfo-funcţională şi genetică elementară a sistemului nervos, neuronul prezintă o citoarhitectonică adaptată acestei funcţii. Neuronii sunt celule prevăzute cu un *corp* (somă, pericarion) şi o aureolă de *prelungiri* (axon, dendrite) (fig. 19.4).

19.2.1. NEURONUL

În corpul celulei neuronale se regăseşte majoritatea structurilor celulare.

Membrana neuronală, învelişul periferic al neuronului, reprezintă o diferenţiere citoplasmatică destinată în acelaşi timp delimitării, dar şi comunicării cu mediul pericelular. Organizarea sa moleculară se acceptă a fi cea în „mozaic lichid" (Singer şi Nicolson).

Nucleul şi alte organite celulare (reticul endoplasmatic, ribozomi, aparat Golgi, condriom, lizozomi) sunt bine reprezentate la nivelul pericarionului, fără a prezenta particularităţi evidente. Apar în schimb anumite diferenţieri specifice, cum ar fi corpusculii Nissl şi neurofibrilele (fig. 19.5).

Corpusculii Nissl (substanţa tigroidă) reprezintă o diferenţiere specific neuronală a reticulului endoplasmatic. Sunt formaţi din rânduri paralele de tubuli, având numeroşi ribozomi ataşaţi. Îndeplinesc funcţii importante în procesele metabolice şi în special în sinteza proteică.

Neurofibrilele sunt agregate proteice filamentoase mai mult sau mai puţin complexe. Asemenea structuri au fost observate şi în alte tipuri de celule (nevroglii). Neurofibrilele reprezintă de fapt artefacte constituite prin agregarea unor ultrastructuri, sub acţiunea fixatorilor şi coloranţilor utilizaţi în microscopia optică. Aceste structuri, evidenţiate la microscopul electronic, sunt neurofilamentele şi neurotubulii. Neurofilamentele distribuite abundent în toate segmentele neuronului sunt agregate de subunităţi proteice globulare dispuse longitudinal. Au un diametru de 80–100 Å. Neurotubulii (microtubulii) sunt structuri tubulare, cu un diametru mult mai mare (240 Å), formate dintr-un perete dens şi o zonă centrală mai clară.

Semnificaţia funcţională a acestor structuri nu este deocamdată bine precizată. Li se atribuie un rol de suport (schelet) fibrilar intraneural. Neurotubulii, ce par a fi o diferenţiere a reticulului endoplasmatic,

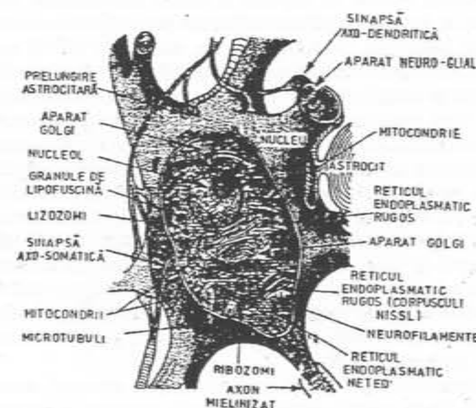


Fig. 19.5. Structura pericarionului neuronal (reprezentare schematică).

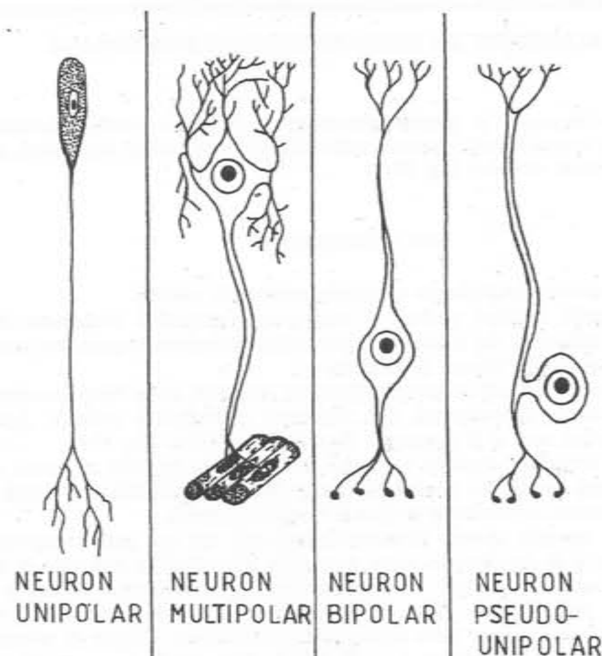


Fig 19.6. Reprezentarea schematică a unor neuroni.

ar avea rol în activitățile sintetice și de transport neuronale. Tubulina, proteina de constituție a acestor structuri, pare a fi implicată în transportul axonal de substanțe cu rol trofic.

Particularități secretorii. Există neuroni cu structuri și funcții asemănătoare cu cele ale celulelor glandulare. Acești neuroni, descriși în sistemul hipotalamo-hipofizar, prezintă toate caracteristicile structurale și funcționale ale oricărui neuron (granulații Nissl, neurofibrile, sinapse la nivelul somei și dendritelor, geneza potențialelor de acțiune, excitabilitate electrică etc.). Alături de aceste particularități tipic neuronale, celulele din categoria citată prezintă și anumite trăsături distinctive: axonii se termină în apropierea unui vas de sânge; în pericarion, aparatul Golgi produce granule de secreție care se conglomerează, formând picături și vezicule ce migrează în lungul axonului, la a cărui extremitate își varsă conținutul hormonal spre teritoriul vascular. La aceste aspecte particulare se adaugă și constatarea mai generală a faptului că majoritatea covârșitoare a neuronilor transmit influxul nervos prin intermediul unor substanțe mediatoare (noradrenalina, acetilcolina, dopamina etc.). Procesul de producere, sinteză și eliberare a acestor substanțe este, cu excepția destinației finale, extrem de asemănător cu cel observat în neuronii cu așa-zisă activitate glandulară. Prin urmare, se poate considera neuronul ca fiind, în general, o celulă cu capacități de neurosecreție; celulele complexului hipotalamo-hipofizar reprezintă doar un caz particular de diferențiere majoră în sens endocrin.

Prelungirile neuronului. *Dendritele.* În forma cea mai tipică sunt prelungiri scurte sau mai groase la bază și ramificate abundent. Conțin mitocondrii, reticul endoplasmatic, granulații Nissl, neurotubuli. Din punct de vedere funcțional, sunt prelungiri celulipete.

Axonul (fibra nervoasă). Element conductor al influxului nervos prin excelență, axonul este componenta cea mai caracteristică a neuronului. După structura învelișului, fibrele nervoase se pot clasifica în două mari categorii: mielinizate și amielinice.

Fibrele nervoase mielinizate sunt formate din cilindrax, axolemă, teacă de mielină, teacă Schwann (neurilemă).

Cilindraxul este format din citoplasmă (axoplasmă), conținând neurofilamente, neurotubuli și alte organite, inclusiv mitocondrii; lipsesc corpusculii Nissl.

Axolema reprezintă o continuare a membranei neuronale de la nivelul pericarionului.

Teaca de mielină este un înveliș de natură lipoproteică, întrerupt din loc în loc de strangulațiile (nodurile) Ranvier. Spațiul dintre două noduri Ranvier (internodul) este constant pentru aceeași fibră. Teaca de mielină se formează datorită rulării în spirală a celulelor Schwann, din care dispare citoplasma. Nodul este zona de contiguitate între celulele Schwann învecinate. La acest nivel axolema este denudată.

Fibrele nervoase amielinice (fibre Remak) sunt lipsite de mielină, au un diametru în general redus și sunt acoperite de o teacă Schwann, care este frecvent comună pentru câțiva axoni (10–15).

Tipuri de neuroni. Cea mai utilizată clasificare a neuronilor, în afara celei funcționale (neuronii motori, senzitivi, interneuroni), este clasificarea bazată pe numărul și dispunerea prelungirilor. Ținând cont de criteriu, se disting neuroni bipolari, unipolari și multipolari (fig. 19.6).

19.2.2. NEVROGLIA

Neuronii nu alcătuiesc decât o parte din masa totală a țesutului nervos, reprezentată în majoritate de un ansamblu de celule de susținere, fibre și substanță intercelulară, cunoscut sub genericul de nevroglie sau glie. S-au descris până în prezent numeroase tipuri de celule gliale. Mai semnificative din punct de vedere al funcționalității neuronale par a fi: macroglia (astroglia, nevroglia astracitară), oligodendroglia, microglia (mesoglia), nevroglia ependimară și nevroglia periferică (celule Schwann și alte tipuri) (fig. 19.7).

Aceste celule formează membrane perivasculare și perineuronale (bariera hemato-encefalică), furnizează teaca de mielină, formează lama ce limitează sistemul cavitar hemato-encefalic, joacă rol fagocitar, nutritiv și de cicatrizare.

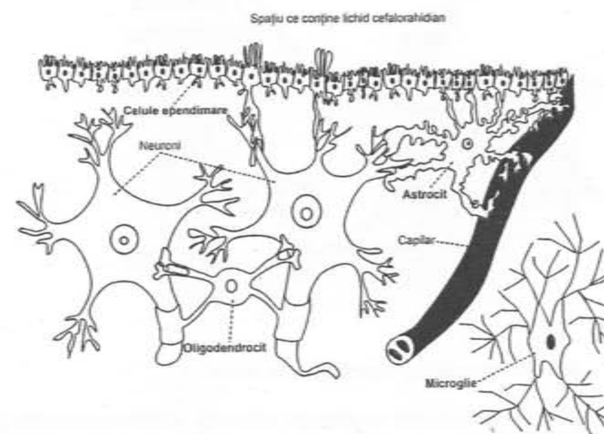


Fig. 19.7. Principalele tipuri de celule gliale.

În timp ce astrocitele asigură delimitarea terminaţiilor sinaptice adiacente, limitând difuziunea liberă a substanţei mediatoare, celulele neurogliale de la nivelul sistemului nervos periferic (celulele Schwann) contribuie la formarea de mielină indispensabilă conducerii saltatorii prin fibrele nervoase mielinice.

La rândul lor, oligodendrogliile înfăşoară axonii mielinici din sistemul nervos central, în timp ce nevrogliile sunt implicate în apărarea fagocitară a creierului.

Funcţii delimitante de suport şi de izolare similare astrocitelor realizează şi celulele gliale satelite prin încapsularea căilor nervoase dorsale şi a ganglionilor cranieni.

În cazul celulelor neurogliale ependimale, acestea separă ţesutul nervos cerebral de lichidul cefalorahidian secretat în mare parte de celulele respective ale plexurilor coroide.

19.2.3. FORMAREA, DIFERENŢIEREA ŞI CREŞTEREA NEURONILOR

Neuronii derivă din celulele germinale ale plăcii neurale ectodermice, care se transformă în neuroblaşti apolari (lipsiţi de prelungiri). Prin migrări succesive, îşi ocupă poziţia definitivă. În acest interval, apar întâi axonul şi apoi arborizaţia dendritică (neuroblaşti polari). Maturizându-se, neuroblaştii îşi dezvoltă toate caracteristicile neuronului adult. Creşterea axonului este strâns legată de un transport axonal celulifug de substanţe sintetizate la nivelul pericarionului. Proteinele, o parte dintre mediatori, mitocondriile şi alte substanţe sunt antrenate de acest flux axonal spre terminaţia axonală, a cărei creştere o asigură.

Separarea unei părţi din axon de pericarion, prin compresiune sau ligatură, determină apariţia unor fenomene de degenerescenţaăanterogradă a extremităţii izolate (degenerescenţă walleriană), dar şi a porţiunii proximale (degenerescenţă retrogradă), urmate de fenomene de regenerare. Degenerescenţa anterogradă de tip wallerian demonstrează rolul trofic exercitat de pericarion prin fluxul axonal asupra prelungirilor nervoase. Degenerescenţa retrogradă însoţită de cromatoliză (distrugerea granulaţiilor Nissl) apare sub influenţa solicitării intense a funcţiei de proteosinteză neuronală, în cursul fenomenelor de reparaţie tisulară. Regenerarea terminaţiei secţionate începe la scurt timp după secţiune. Din bontul proximal apar numeroase prelungiri foarte fine, ce se alungesc rapid şi pătrund în interiorul tecii Schwann rămase după degenerescenţa walleriană şi pe care o ocupă în întregime. Din aceste filamente, doar unul singur reface complet vechiul traiect nervos şi contactele sinaptice. În acest moment, restul fibrelor de neoformaţie dispare, iar axonul rămas se îngroaşă şi îşi reface teaca de mielină.

Dacă fibrele nu pătrund pe vechiul traiect nervos, ele se dezvoltă haotic, formând ghemuri ce reprezintă adesea sursa unor dureri cicatriceale violente. Menţinerea tecii extremităţii degenerate în opoziţie cu bontul proximal reprezintă o condiţie esenţială a refacerii traiectului nervos. La nivelul sistemului nervos central, fibrele distruse nu pot restabili vechile conexiuni, fapt important în rezultatele obţinute prin intervenţiile neuro-chirurgicale. În această direcţie s-au depus eforturi considerabile, ce au dus la izolarea unor factori umorali cu rol în activarea creşterii şi multiplicării elementelor nervoase, cum ar fi, de exemplu, „factorul de creştere nervoasă" (NGF), descris de Rita Levi Montalcini, onorată cu premiul Nobel (1986).

Geneza şi conducerea influxului nervos fiind discutate anterior, odată cu proprietăţile fundamentale ale celulelor, în continuare vor fi trecute în revistă particularităţile histo-fiziologice ale sinapselor inter-neuronale şi neuro-efectoare sau neurotrofinele 3, 4 şi 5 cerebrale.

Factorul de creştere nervoasă. Factorul de creştere nervoasă (NGF) este o proteină neurotrofă cu masă moleculară de 26 500 daltoni, amplu studiată în ultimele decenii. S-a precizat, printre altele, că aceasta activează diferenţierea şi creşterea celulelor nervoase de la nivelul ganglionilor simpatici şi a fibrelor senzitive periferice.

Identificat iniţial în fracţia microsomală a tumorilor 180 şi 37 de şoarece, NGF a fost ulterior găsit în glandele submaxilare de şoarece mascul, în veninul de şarpe, hipocampusul, mezencefalul, scoarţa şi celulele gliale ale mamiferelor.

Având structură proteică, s-a încercat prepararea de anticorpi specifici anti-NGF în vederea utilizării lor la realizarea neurolizei simpatice prin imunosimpatectomie. Rezultatele fiind modeste, cercetările au continuat asupra efectelor neurotrofice şi implicaţiilor fizio-farmacologice ale NGF.

S-au efectuat cercetări asupra regenerării neuronale centrale şi periferice, constatându-se că NGF activează ciclul celular al ganglionilor spinali şi vegetativi simpatici după internalizarea complexului format cu receptorul specific membranar în vederea transportului retrograd la corpul celular, cu participarea unor mesageri secunzi de tipul AMP ciclic şi al ionilor de calciu.

Prin mecanisme metabolotrope şi ionotrope similare celor periferice, NGF participă la supravieţuirea şi creşterea neuronilor colinergici în unele boli neurodegenerative centrale (exemplu, boala Alzheimer) şi periferice (neuropatia diabetică).

Similarităţi structurale, metabolice şi funcţionale cu NGF prezintă *neurotrofinele* şi mai ales neurotrofina-3 (NT-3). Împreună cu factorul neurotrofic ciliar (FCF), neurotrofina-3 (NT-3) acţionează în sens stimulant asupra motoneuronilor periferici, contribuind la înmugurirea regenerativă a acestora.

La nivel cerebro-spinal, cele trei neurotrofine (NT-3, FGF şi CNTF) contribuie atât la dezvoltarea spinelor dendritice, cât şi la asigurarea plasticităţii structurale a reţelelor neuronale de la nivelul sinapselor axo-dendritice implicate în procesele chimice de neuroprotecţie, memorizare şi învăţare.

19.3. SISTEME AFERENTE SENZITIVO-SENZORIALE

Accesul informaţiilor din mediul ambiant către sistemul nervos central este asigurat de către receptori, care detectează stimulii senzoriali, cum ar fi contactul, sunetul, lumina, variaţiile termice etc. Informaţiile selectate prin activitatea receptorilor sunt prelucrate la nivelul tuturor etapelor de conducere, începând cu organul receptor şi terminând la nivelul ariei corticale specifice (vezi fig. 19.2). Astfel, receptorii recunosc, selecţionează şi traduc variaţia energetică exterioară în influx nervos, care va fi condus în etape succesive, la nivelul cărora se realizează procese de codificare temporo-spaţială, până în aria corticală specifică. La nivelul cortexului specific, mesajul este decodificat, realizându-se imaginea primară, senzaţia respectivă.

Receptorii pot fi, deci, consideraţi adevăraţi traductori, care efectuează conversia unor forme particulare de variaţie energetică din mediul înconjurător sau din interiorul organismului într-o altă formă de energie, „influx nervos", care poate fi transmisă şi utilizată de sistemul nervos central.

19.3.1. CLASIFICAREA RECEPTORILOR

Există numeroase clasificări ale receptorilor senzitivo-senzoriali; una dintre acestea are la bază capacitatea lor de a produce sau nu, în sistemul de prelucrare a informaţiei, o senzaţie caracteristică. În acest sens, formaţiunile care nu generează o senzaţie caracteristică sunt considerate ca elemente ce intervin în procesele de reglare funcţională, informând SNC asupra activităţii interne a organismului. În consecinţă, SNC decide modificări sau corecţii în activitatea organelor interne sau periferice implicate în funcţiile respective. În cadrul sistemului nervos vegetativ, receptorii pot detecta, spre exemplu, valorile presiunii arteriale, pe care SNC le poate interpreta în vederea realizării, dacă este necesar, a modificărilor adecvate menţinerii organismului la un status funcţional de confort. În cadrul sistemului motor, receptorii furnizează informaţii în legătură cu forţa, direcţia şi viteza de contracţie musculară, aşa încât SNC va fi capabil să aprecieze dacă efortul întreprins este adecvat necesităţilor motorii din momentul respectiv.

În funcţie de localizare şi natura excitantului, receptorii pot fi clasificaţi în exteroceptori, proprioceptori şi interoceptori (tabelul 19.I).

Exteroceptorii includ o varietate largă de structuri specializate: mecanoreceptorii, care sesizează contactul, poziţia unui segment al organismului, durerea, sunetul; receptorii vizuali, care informează asupra cantităţii de lumină din mediul înconjurător şi a culorilor; chemoreceptorii, termoreceptorii etc.

Proprioceptorii sunt implicaţi în reglarea funcţiilor motorii. Aceşti receptori fac parte exclusiv din clasa mecanoreceptorilor care semnalizează velocitatea, tensiunea şi gradul de scurtare a muşchiului.

Interoceptorii sau *visceroceptorii* fac parte exclusiv din cadrul sistemului nervos vegetativ şi sunt apţi atât pentru iniţierea unor procese generatoare de senzaţii specifice, cât şi pentru reglarea funcţiilor vegetative ale organismului.

În structura majorităţii exteroceptorilor intră fibre nervoase mielinice de tip A şi fibre amielinice C aparţinând nervilor cutanaţi. Fibrele A-alfa mediază stimulii tactili pentru atingere şi presiune, iar fibrele A-delta stimulii pentru atingere, rece, durere tolerabilă, bine localizată şi, probabil, de gâdilare. Fibrele C conduc impulsuri de la receptorii pentru cald şi rece, durere difuză, mâncărime şi gâdilare (fig.19.8).

TABELUL 19.1

Clasificarea receptorilor după natura excitantului

Mecanoreceptorii:
- Sensibilitatea tactilă cutanată (epiderm şi derm):
  - terminaţii nervoase libere;
  - terminaţii butonate: corpusculi Ruffini, discuri Merkel, diverse alte variante;
  - terminaţii încapsulate: corpusculi Meissner, corpesculi Krause, corpusculi Pacini;
  - receptorii anexaţi firelor de păr.
- Sensibilitatea ţesuturilor profunde:
  - terminaţii nervoase libere;
  - terminaţii butonale: corpusculi Ruffini;
  - terminaţii încapsulate: corpusculi Pacini;
  - terminaţii specializate: fusuri neuro-musculare, receptori Golgi.
- Auzul: celulele receptoare auditive (organul Corti).
- Echilibrul: receptorii vestibulari.
- Presiunea arterială: baroreceptorii din sinusul carotidian şi crosa aortei.

Termoreceptorii:
- Frig: probabil terminaţii nervoase libere.
- Cald: probabil terminaţii nervoase libere.

Nociceptorii: terminaţii nervoase libere.

Receptorii electromagnetici:
- Vederea: celule cu conuri, celule cu bastonaşe.

Chemoreceptorii:
- Gust: muguri gustativi din papilele gustative.
- Miros: neuroni bipolari din mucoasa olfactivă.

  Oxigen: receptori din corpusculii carotidieni şi aortici.

  Bioxid de carbon sanguin: receptori din măduva osoasă şi din corpusculii carotidieni şi aortici.

  Osmolaritate: neuronii din nucleul supraoptic.

  Glucoză, aminoacizi, acizi graşi plasmatici: receptori în hipotalamus.

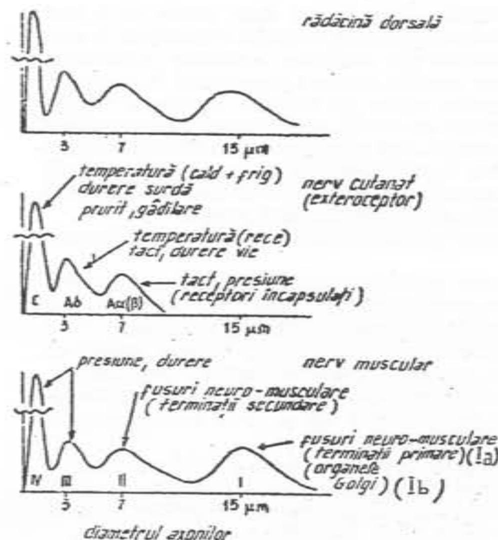


Fig. 19.8. Distribuţia fibrelor aferente în funcţie de mărimea diametrului, viteza de conducere şi tipul de informaţii conduse.

Proprioceptorii deţin în constituţia lor filete nervoase care împrumută calea nervilor musculari şi osteo-articulari. Fibrele senzitive din nervii musculari sunt împărţite în mai multe grupe: I, II, III şi IV. Cele mai multe fibre senzitive din nervii musculari fac parte din grupele I şi II şi conduc impulsuri în legătură cu lungimea şi tensiunea musculară şi viteza de contracţie. Grupul I cuprinde două subgrupe: Ia, care realizează spirala din porţiunea mijlocie a fusurilor neuro-musculare, şi Ib, din structura organelor tendinoase Golgi. Fibrele din categoria a doua sunt cunoscute sub numele de fibre „în buchet", ce intră în constituţia fusurilor neuro-musculare, iar cele din grupele III şi IV provin de la fasciile musculare şi de la alte ţesuturi profunde. Impulsurile kinestezice care mediază informaţii în legătură cu recunoaşterea organismului şi a poziţiei diverselor sale segmente sunt conduse de nervii articulari.

Neuronul senzitiv şi formaţiunile receptoare aferente deservesc o arie senzitivă variabilă în funcţie de extinderea ramurilor dendritice. S-a născut, astfel, noţiunea de câmp receptor, ce este definit prin aria periferică la nivelul căreia un stimul specific, acţionând, poate să genereze potenţiale de acţiune în fibrele neuronului senzitiv tributar. Câmpul receptor poate fi măsurat relativ simplu la nivelul tegumentului şi reprezintă aria cutanată care, stimulată mecanic, determină excitarea fibrei nervoase senzitive corespunzătoare. Noţiunea de câmp receptor are însă aplicaţii particulare. Se poate construi unghiul necesar care determină excitarea unei unităţi sensibile la modificarea poziţiei la nivelul unei articulaţii sau câmpul vizual care exprimă în minute unghiul deservit de o fibră din constituţia nervului optic. Câmpul receptor poate fi măsurat şi pentru structuri din sistemul nervos central.

19.3.2. PROPRIETĂŢILE GENERALE ALE RECEPTORILOR

Specificitatea receptorilor. Generarea impulsurilor nervoase senzitivo-senzoriale reclamă interacţiunea dintre receptor şi stimulul specific. Astfel, razele luminoase, după ce străbat mediile refrigerente şi transparente ale ochiului, acţionează asupra retinei şi determină apariţia senzaţiei respective; în acelaşi context, vibraţiile sonore impresionează celulele senzoriale din organul Corti, producând o senzaţie auditivă caracteristică. Totuşi, şi alte forme de energie pot activa un sistem receptor. Aplicarea unei presiuni puternice asupra globului ocular poate să producă o senzaţie luminoasă, dar aceasta nu este un stimul adecvat. Se consideră, deci, stimul specific acea formă de energie care este capabilă să activeze un receptor la intensitatea cea mai coborâtă. De fapt, cei mai mulţi receptori au pragul de sensibilitate pentru o formă particulară de stimulare, traducând concepţia de „specificitate a receptorului". Aceasta se bazează pe concepţia „energiei nervoase specifice", emisă de Johannes Müller. Noţiunea de „specificitate de receptor" nu trebuie interpretată atât de rigid, întrucât se cunoaşte că receptorii cutanaţi pentru tact, spre exemplu, răspund nu numai la atingeri uşoare, aplicate pe suprafaţa pielii, ci şi la modificări de temperatură.

Traducerea intensităţii stimulului de către receptori. Este cunoscut faptul că un neuron răspunde la acţiunea unui stimul conform legii „totul sau nimic", generând un potenţial de acţiune sub acţiunea unui stimul liminal sau supraliminal. Totuşi, stimularea naturală a unui receptor induce un tren de descărcări, nu numai un singur impuls. Creşterea intensităţii stimulului este însoţită de creşterea frecvenţei potenţialelor de acţiune în fibra aferentă. Sistemul nervos central poate să interpreteze aceste variaţii ale intensităţii datorită faptului că el funcţionează ca un sistem capabil să moduleze frecvenţa în funcţie de informaţiile provenite nu numai de la un singur receptor, ci de la un număr variabil prin procesul de „recrutare a unităţilor senzoriale", care are loc pe măsură ce intensitatea stimulului creşte.

Fenomenul de adaptare. Dacă un organ de simţ este stimulat timp mai îndelungat, frecvenţa de descărcare a unităţii receptoare scade la scurt timp după iniţierea stimulării – fenomen numit adaptare.

Fenomenul de adaptare este explicat atât prin procese care au loc la nivelul receptorului, cât şi al fibrei nervoase. În momentul acţiunii stimulului, în structura receptorului se produc anumite modificări, care sunt responsabile de apariţia potenţialului de receptor. Dacă stimulul acţionează o perioadă mai îndelungată, se produc anumite reajustări structurale care realizează un echilibru între zona excitată şi restul receptorului. Acest echilibru se perturbă din nou în momentul întreruperii stimulării, producându-se un nou potenţial de receptor.

Cel de-al doilea mecanism care concură la procesul de adaptare al receptorului este rezultatul redistribuţiei ionice de o parte şi de alta a membranei terminaţiei nervoase din structura receptorilor.

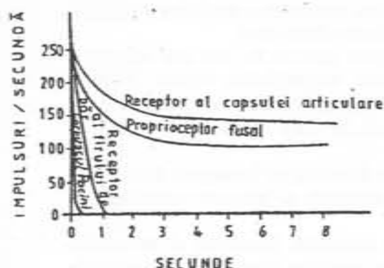


Fig. 19.9. Reprezentarea fenomenului de adaptare a diferitelor tipuri de receptori.

Din punct de vedere al posibilității de instalare a fenomenului de adaptare, se întâlnesc receptori tonici, care se adaptează foarte puțin, și receptori care se adaptează cu ușurință. Astfel, după inițierea stimulării fusurilor neuro-musculare, organelor tendinoase Golgi, receptorilor din capsulele articulare, se produce o ușoară scădere inițială a frecvenței impulsurilor, menținându-se însă un anumit nivel de descărcare tot timpul cât acționează stimulul.

Receptorii care se adaptează repede (corpusculii Pacini, receptorii de la baza firului de păr, receptorul olfactiv, conurile, bastonașele) descarcă doar pentru scurt timp un tren de impulsuri, după care urmează o liniște a receptorului, chiar dacă stimulul acționează în continuare.

Mecanismul intim prin care se realizează fenomenul de adaptare nu este bine cunoscut. Se știe că, cel puțin în parte, acest proces depinde de proprietățile mecanice ale receptorului. Astfel, în cazul receptorilor care descarcă tonic, fibra nervoasă (terminațiile dendritice) este angajată complet pentru toată durata stimulării. Acest fapt este posibil întrucât dendritele sunt lungi și se inseră printre fibrele musculare receptoare, unde se termină.

În cazul receptorilor care se adaptează cu ușurință, intervin cel puțin două aspecte morfo-funcționale care concură la apariția facilă a procesului de adaptare: proprietățile mecanice și factorii ionici. În cazul receptorului pacinian (fig. 19.9), la acțiunea stimulului, lamele externe din constituția sa sunt deformate pe toată perioada cât acționează stimulul, în timp ce lamele interne sunt intens deformate în momentul impactului cu stimulul, pentru ca să revină rapid la starea inițială chiar dacă stimulul continuă să acționeze. În acest caz, procesul de adaptare pare să rezide în incapacitatea structurilor care vin în contact cu terminația nervoasă de a furniza informații la acțiunea prelungită a stimulului.

Cel de-al doilea mecanism incriminat interesează modificările de conductanță a membranei fibrei nervoase pentru Na^+ și K^+. Astfel, chiar dacă partea centrală a fibrei continuă să fie excitată, extremitatea sa se acomodează treptat, probabil datorită unei redistribuiri a ionilor menționați de o parte și de cealaltă a membranei.

Mecanismul prin care receptorii tonici descarcă în mod repetat atât timp cât durează acțiunea stimulului nu este pe deplin elucidat. Apariția potențialului de receptor în terminațiile dendritice generează un potențial de acțiune propagat, care este inițial la nivelul conului de emergență al neuronului senzitiv respectiv. Acest potențial de acțiune se propagă atât ortodromic, activând întregul lanț neuronal din SNC, dar în același timp el va cuprinde și complexul pericarion-dendrite, reîntorcându-se până la nivelul terminațiilor acestora. Invazia dendritică tinde să înlăture sau să scadă valoarea potențialului de receptor până la un nivel incompatibil cu generarea potențialului de acțiune în axon. Pe măsură ce acest proces de invazie dispare, potențialul de receptor își reia valoarea capabilă să atingă pragul necesar unei noi descărcări propagate.

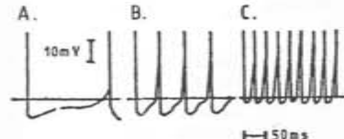


Fig. 19.10. Reprezentarea grafică a frecvenței de descărcare în funcție de intensitatea de stimulare a unui receptor de întindere. *A:* Intensitate prag. *B:* Stimulare supraliminară. *C:* Stimulare intensă.

Dacă intensitatea stimulului extern crește, frecvența de descărcare în fibrele senzitive crește proporțional. Acest fenomen se produce întrucât nivelul de repolarizare (sau de reducere a potențialului de receptor) atinge o valoare comparabilă cu aceea care apare sub acțiunea unui stimul extern mai slab. Deci, potențialul de receptor se va dezvolta mai rapid, iar timpul necesar pentru declanșarea unei noi descărcări propagate va fi mai scurt.

Această explicație pare să fie mai aproape de realitate decât ipoteza conform căreia descărcările ritmice sunt probabil rezultatul revenirii la starea de repaus a membranei fibrei nervoase (fig. 19.10).

19.3.3. MECANISME DE INIȚIERE A IMPULSULUI NERVOS LA NIVELUL RECEPTORILOR SENZITIVO-SENZORIALI

Prin utilizarea tehnicilor de electro-fiziologie, s-a creat posibilitatea studierii mecanismelor care stau la baza inițierii impulsului nervos la nivelul terminațiilor nervoase ale unor organe senzoriale.

Din interacțiunea stimul specific-organ receptor ia naștere un potențial de receptor sau „potențial generator", care poate să rămână localizat sau să inițieze în fibra nervoasă din structura sa un potențial de acțiune ce va fi condus către centrii de integrare.

Potențialul de receptor astfel generat îmbracă toate caracteristicile unui potențial local:

a) nu se propagă, dar se răspândește electrotonic în zonele învecinate, urmând un decrement electrotonic tipic;

b) răspunsul poate fi gradat;

c) nu prezintă perioadă refractară;

d) este foarte puțin influențat de anestezicele locale, care în mod obișnuit blochează conducerea în fibrele nervoase.

Potențialul de receptor este rezultatul procesului de depolarizare care apare la nivelul terminației nervoase și care, atunci când atinge nivelul critic, poate genera conform legii „totul sau nimic" un potențial de acțiune în fibra nervoasă aferentă. Există o relație direct proporțională între mărimea potențialului generator și frecvența de descărcare în fibrele aferente.

Mecanismul de generare a potențialului de receptor este mai puțin cunoscut pentru diverse tipuri de receptori. Faptul că mecanoreceptorii de tip pacinian se pretează unei disecții fine a dat posibilitatea să se investigheze mai în detaliu procesele intime care se derulează din momentul impactului stimul-mecanoreceptor. La acești receptori, membrana terminației nervoase pare a fi sensibilă în special la deformarea mecanică. Aplicarea unei presiuni la nivelul unei zone a terminației nervoase receptoare produce anumite modificări ale proprietăților fizice ale membranei, urmate de creșterea conductanței pentru ionul de sodiu. Probabil că și alți ioni (K^+, Cl^- etc.) sunt implicați în procesul de generare a potențialului de receptor. Deplasările ionice antrenează o schimbare bruscă a potențialului de membrană, care generează un circuit local de curent, cu o valoare proporțională cu intensitatea stimulului. Dacă liniile de forță ale potențialului dezvoltat pot să cuprindă și primul nod Ranvier de la nivelul fibrei ce se află în structura receptorului, curentul local generează potențiale de acțiune autopropagate, care se transmit saltatoriu de-a lungul fibrei, generând potențiale aferente până la sistemul nervos central.

În funcție de posibilitățile de generare a potențialelor de acțiune în fibra nervoasă, receptorii se împart în receptori care se adaptează cu ușurință și receptori tonici. Receptorii care sunt capabili să mențină un nivel relativ constant al pragului de depolarizare în terminațiile nervoase pe toată durata de stimulare sunt receptori tonici. Din acest grup fac parte atât receptorii din capsulele articulare, fusurile neuro-musculare și corpusculii Golgi, care informează SNC asupra lungimii mușchiului și a gradului de contracție musculară, cât și receptorii vestibulari, auditivi, chemoreceptorii și nociceptorii, care pot transmite informații în mod continuu, ore în șir. În cazul receptorilor care se adaptează cu ușurință, valoarea potențialului de receptor scade rapid după impactul cu stimulul adecvat, așa încât nu se mai pot genera descărcări în fibra nervoasă aferentă.

19.3.4. SISTEMUL ANEX

Celulele receptoare sunt, de obicei, înconjurate de un ansamblu de celule epiteliale care, în afară de rol de susținere, apărare și nutriție, îndeplinesc funcții importante în captarea și modularea mai ales a amplitudinii variației energetice, fără însă să modifice calitățile specifice ale stimulului.

Pragul și viteza de repolarizare a receptorului și a porțiunii nemielinizate a fibrei nervoase și capacitățile modulatoare ale sistemului anex reprezintă calități fenotipice ale segmentului periferic. Acestea pot fi relativ ușor influențate în special de inervația efectoare din zona receptoare, în sens modulator.

Codificarea frecvenței la nivelul primului nod Ranvier este rezultatul calităților genotipice ale segmentului periferic și, de aceea, poate fi mai greu influențată.

Necesitatea existenţei întregului ansamblu care alcătuieşte receptorul este demonstrată şi de faptul că, atunci când energia incidentă se aplică direct asupra zonei nemielinizate a fibrei aferente (deci în lipsa celulelor receptoare şi a sistemului anex), scad posibilităţile prelucrării locale a mesajului şi, în acelaşi timp, se instalează cu mai multă uşurinţă fenomenul de adaptare.

Aceste circuite reverberante de control se află sub supraveghere corticală şi asigură prelucrarea cât mai adecvată a bagajului informaţional în vederea adaptării organismului la mediul său de viaţă.

19.3.5. ANALIZA ŞI INTEGRAREA MESAJELOR SENZITIVO-SENZORIALE

Potenţialele de acţiune senzitivo-senzoriale sunt preluate de la nivelul receptorilor de către dendritele primului neuron senzitiv, situat, de obicei, în afara axului cerebro-spinal.

Informaţiile astfel prelucrate la nivelul receptorilor sunt conduse apoi de-a lungul axului cerebro-spinal până la nivelul ariei corticale specifice. Conducerea mesajelor senzitivo-senzoriale se face pe două tipuri de căi: specifice şi nespecifice. Căile specifice cuprind un număr de trei până la şase neuroni situaţi în diverse etaje ale sistemului nervos central, ultima staţie realizându-se la nivelul talamusului, ai căror axoni proiectează cortical. Organizarea somatotopică, observată încă din segmentele iniţiale ale căilor de conducere, scoate în evidenţă faptul că la nivelul fiecărei etape au loc procese de analiză, a căror complexitate se accentuează pe măsură ce impulsurile abordează structuri cu diferenţiere din ce în ce mai ridicată, culminând la nivelul scoarţei cerebrale.

În drumul spre cortex, căile de conducere specifică emit numeroase colaterale, care, făcând sinapsă cu neuroni din formaţiunea reticulată, dau posibilitatea informaţiilor din mediul intern sau extern să ajungă la nivelul scoarţei cerebrale şi pe calea sistemului reticulat activator ascendent, cu proiecţie nespecifică şi difuză.

La nivelul scoarţei cerebrale, fiecare neuron din zona specifică poate fi activat de un anumit număr de receptori. Influenţele aferente spre neuronul cortical pot fi de tip excitator sau inhibitor, aşa încât frecvenţa potenţialelor de acţiune ale celulei centrale este continuu modulată datorită proceselor de diferenţiere spaţială produse prin mecanism de inhibiţie laterală sau a conceptului de vecinătate.

Prin procese de convergenţă şi de inhibiţie laterală centrală se realizează contrastul şi capacitatea de discriminare a câmpurilor receptoare periferice. Datorita funcţiei integrative a segmentului central, se pot ordona într-un sistem coerent aspectele calitative ale variaţiei energetice care a interacţionat cu sistemul senzitivo-senzorial respectiv. Relaţia directă între intensitatea de stimulare şi caracteristicile răspunsului neuronului central, exprimată în frecvenţă de răspuns, arată că amplitudinea stimulului este discriminată aproximativ proporţional cu logaritmul acestei mărimi.

Procesul de adaptare apărut ca urmare a stimulării de durată este în mare măsură datorat şi activităţii neuronilor corticali, al căror răspuns scade pe măsură ce stimularea persistă. Informaţiile care parcurg reţeaua sistemului senzitivo-senzorial permit organismului uman să ia cunoştinţă cu mediul exterior, să deceleze eventualele agresiuni, să-şi cunoască propriile limite, situaţia propriului corp în mediul de viaţă etc.

Oricare ar fi originea şi natura informaţiilor, ele vor avea un dublu impact în sistemul nervos. Pe de o parte, ele vor ajunge la structurile de tip analitic, unde vor fi prelucrate în mod specific în vederea elaborării senzaţiei specifice, iar, pe de altă parte, la nivelul structurilor de integrare, unde, împreună cu alte informaţii, vor participa la procesele de sinteză.

Procesele integrative se realizează la diferite niveluri, în funcţie de complexitatea funcţiilor pe care le pun în joc. Acestea pot fi elementare, dacă informaţia este destinată să menţină echilibrul intern al organismului sau să asigure controlul unui circuit reflex. Alteori, ele sunt de o complexitate suficient de ridicată atunci când participă la elaborarea unei conduite emoţionale sau instinctuale. În sfârşit, procesele de integrare pot fi foarte complexe când stau la originea unor procese intelectuale.

Un neuron integrator are două proprietăţi particulare: prezintă multiple conexiuni senzitivo-senzoriale, motorii şi vegetative şi nu prezintă corespondenţă somatotopică. Aceste două caracteristici îl diferenţiază fundamental de neuronul specific, care este monosenzorial şi somatotopic. Caracterul de integrare al unui

neuron este materializat prin posibilitatea de generare de potenţiale unitare, ca urmare a stimulării diferitelor modalităţi senzitivo-senzoriale şi a apariţiei fenomenului de ocluzie electro-fiziologică.

Caracterul aparent nespecific al neuronilor structurilor de integrare pare să fie mai ales rezultatul solicitărilor multisenzoriale şi al organizării reţelei neuronale, decât originalitatea celulei. Studiile biochimice, în plină desfăşurare, par să confere acestor neuroni particularităţi chimice, explicate şi de faptul că unele droguri modifică activitatea anumitor grupe neuronale, în timp ce altele par a fi total ineficiente în acţiunea lor.

Neuronii integratori sunt, de obicei, grupaţi, dar ei nu constituie întotdeauna formaţiuni histologice net diferenţiate. În cortexul cerebral, de exemplu, neuronii implicaţi în procesele de integrare senzorială pot evoca potenţiale de acţiune la nivelul structurilor specifice.

Deşi fiecare structură de integrare posedă un rol particular în ansamblul funcţional al sistemului nervos central, se pot desprinde însă anumite caractere generale comune acestora: plasticitatea funcţională, rolul modulator, controlul reciproc. Datorită plasticităţii funcţionale, două mesaje nervoase de aceeaşi origine şi intensitate pot avea valoare şi semnificaţie diferite, în funcţie de starea de excitabilitate a structurii de integrare.

Funcţia modulatoare a sistemelor integrative se exercită datorită controlului permanent asupra activităţilor nervoase, prin jocul influenţelor inhibitoare sau facilitatoare. Între activitatea acestor structuri există relaţii de influenţare reciprocă prin mecanisme de *feed-back* pozitiv şi negativ.

19.4. SENSIBILITATEA EXTEROCEPTIVĂ

Pielea cuprinde un ansamblu de structuri dispuse în trei straturi: epiderm, derm şi hipoderm. Unele regiuni ale pielii sunt acoperite cu păr, altele nu prezintă astfel de diferenţieri, alcătuind pielea glabră. Toate straturile pielii conţin o varietate largă de organe receptoare, constituind aşa-numita clasă a exteroceptorilor. Unii dintre aceştia sunt reprezentaţi de terminaţii nervoase libere amielinice, iar alţii prezintă o structură complexă, terminaţia nervoasă fiind înconjurată de structuri non-neurale, îmbrăcând aspectul de corpusculi (fig. 19.11).

La nivelul pielii glabre se întâlnesc: terminaţii nervoase libere, discuri tactile Merkel, corpusculi Krause, Meissner, Ruffini şi Pacini, iar în pielea acoperită cu păr se găsesc: receptori anexaţi foliculului pilos, discuri Merkel şi corpusculi Ruffini.

Mucoasele conţin receptori având aceleaşi caracteristici ca şi receptorii cutanaţi, existând posibilitatea traducerii stimulilor de atingere, temperatură, durere etc.

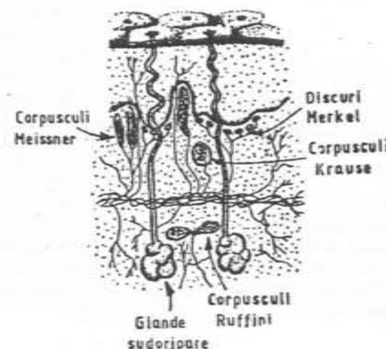


Fig. 19.11. Distribuţia diferitelor categorii de exteroceptori (Mountcastle. Medical *Physiology*, 1968).

Stimularea receptorilor cutanați poate genera senzații de atingere, presiune, vibrație, variație termică etc. Stimularea mecanică inofensivă a pielii determină senzația de atingere. Dacă se apasă pielea cu un stilet și această manevră persistă, senzația se păstrează o perioadă de timp, dar scade treptat, dispărând după câteva minute. În cazul în care apăsarea stiletului este mai puternică, astfel încât să se producă modificări și în țesutul subcutanat, senzația poate persista mai multe minute, fiind cunoscută sub denumirea de „presiune profundă". Dacă pielea este antrenată în mișcări oscilante rapid repetate (frecvență mai mare de 10–20 c/s), apare senzația de vibrație, iar când un obiect este mișcat ușor și încet deasupra pielii, se produce senzația de gâdilare.

Creșterea temperaturii pielii cu mai mult de 0,2°C produce senzația de căldură, iar scăderea temperaturii, senzația de rece. Dacă variațiile termice depășesc temperatura de 45–46°C sau scad sub 10°C apare senzația de durere. Stimularea mecanică și chimică care produce o iritație sau leziuni cutanate determină, de asemenea, senzația de durere. Dacă însă leziunile cutanate, așa cum se întâmplă în cazul unor procese inflamatorii, nu produc durere, apare senzația de mâncărime.

Din cele prezentate anterior, rezultă că pielea umană conține receptori care semnalizează: (1) modificări mecanice cu caracter inofensiv sau sub formă de noxă; (2) modificări termice ușoare sau drastice, cu caracter de durere. Aceste modalități de semnalizare a variațiilor energetice cu care pielea poate veni în contact poartă numele de exterorecepție, iar structurile capabile să traducă astfel de stimuli fac parte din grupurile mecanoreceptorilor, termoreceptorilor și nociceptorilor.

Mecanoreceptorii sunt structuri capabile să genereze potențiale de acțiune cu frecvență ridicată, proporțională cu intensitatea stimulilor mecanici inofensivi.

Termoreceptorii răspund prin descărcări de frecvență ridicată la stimuli inofensivi. Se cunosc două tipuri de termoreceptori: unii sunt capabili să sesizeze creșterea, iar cel de al doilea tip, scăderea temperaturii cutanate.

Receptorii pentru detectarea variațiilor termice superioare temperaturii cutanate sunt reprezentați de terminații nervoase libere amielinice și în mai mică măsură prin fibre nervoase mielinizate, subțiri. Acești receptori descarcă impulsuri din momentul în care temperatura cutanată a organismului depășește valoarea de 35°C. Cei mai mulți receptori generează potențiale în timpul creșterii temperaturii și foarte puțini prezintă descărcări susținute. Dacă temperatura cutanată prezintă o nouă creștere, se observă o nouă modificare a frecvenței de descărcare în timpul și puțin după instalarea nivelului termic nou (componenta fazică), concomitent apărând și descărcări susținute (componenta tonică). Când temperatura atinge valori de 45–47°C, componenta tonică înregistrează un vârf de activitate, la care se asociază și o semnificativă creștere a frecvenței potențialelor.

Receptorii pentru rece la primate aparțin aproape în exclusivitate fibrelor nervoase mielinizate. Activitatea acestora este complementară termoreceptorilor pentru cald, în sensul că ei prezintă o activitate tonică inițială. Cele mai multe fibre descarcă impulsuri la o temperatură cuprinsă între 15–30°C, cu un vârf de activitate între 2° și 30°C.

Cei mai mulți receptori pentru rece nu răspund la temperaturi mai mari de 35°C, până când acestea nu ating valori de 43–47°C. La aceste valori, când temperatura prezintă acțiuni nocive, termoreceptorii pentru rece încep să descarce impulsuri în mod „paradoxal". S-a observat că și termoreceptorii pentru cald descarcă impulsuri în mod paradoxal, dar frecvența lor de descărcare este foarte redusă, iar numărul lor este cu totul restrâns.

Nociceptorii nu răspund decât atunci când stimulii nociceptivi ating intensități care produc leziuni biochimice, funcționale sau morfologice în țesuturile conținătoare sau când excitantul are intensitate foarte apropiată de aceștia din urmă.

În funcție de natura stimulului care poate genera potențiale de acțiune, receptorii pielii hirsute se clasifică în: (1) receptori de detecție a poziției; (2) receptori de viteză; (3) receptori pentru accelerație.

O poziție constantă a stimulului poate fi obținută prin deplasarea bruscă a pielii într-o nouă poziție. Acești receptori prezintă un vârf de descărcări în momentul acțiunii stimulului, după care rata de activare scade.

Receptorii de viteză, reprezentați de corpusculii Meissner, răspund dependent de bruschețea de deformare a pielii și se adaptează relativ lent. Un tip particular al acestora îl reprezintă receptorii anexați

firului de păr, care descarcă numai în timpul mișcării tijei; reținerea părului în poziția nouă este urmată de încetarea generării potențialelor de acțiune. Frecvența descărcărilor este direct proporțională cu viteza de deplasare a firului de păr.

Receptorii care detectează accelerația, de tipul corpusculilor Pacini ce descarcă în momentul variației intensității stimulului, au frecvența de activare proporțională cu mărimea variației energetice. Acești receptori se adaptează foarte repede și nu transmit informații despre profunzimea și viteza de acțiune a stimulului.

19.4.1. ANALIZA ȘI INTEGRAREA INFORMAȚIILOR EXTEROCEPTIVE

Informațiile preluate din mediul înconjurător de către exteroceptori generează senzația specifică prin prelucrarea adecvată la nivelul scoarței cerebrale. Aceste impulsuri nu ajung însă în mod direct la nivelul scoarței, întrucât, în mod obișnuit, între periferie și cortex se interpun mai multe stații de releu care fac parte din sistemul somestezic.

Toate fibrele nervoase care provin de la nivelul exteroceptorilor sunt dendrite ale neuronilor senzitivi extranevraxiali, cu sediul fie în ganglionii spinali de pe rădăcina posterioară a nervilor spinali sau în omologii lor de pe traseul nervilor cranieni. Axonii acestor neuroni pătrund în nevrax. Cea mai mare parte a fibrelor groase (A-beta) intră în cordonul posterior. Fibrele senzitive mai subțiri (A-delta și C) ca, de altfel, și colateralele fibrelor groase, după ce urcă sau coboară pe parcursul câtorva metamere, fac sinapsă cu deutoneuronul din cornul posterior, iar axonii acestor neuroni dau naștere căilor spino-talamice antero-laterale. Această separare a fibrelor, încă din porțiunile incipiente ale căilor de conducere, materializează prelucrarea adecvată a informațiilor, dând naștere celor două compartimente: sistemul cordoanelor posterioare și sistemul spino-talamic.

Sistemul cordoanelor posterioare cuprinde fibre mielinizate, groase, cu viteză mare de conducere (35–70 m/s), având o orientare spațială în raport cu originea lor periferică. Sistemul spino-talamic include fibre nervoase subțiri, unele nemielinizate, cu viteza de conducere redusă (1–15 m/s). Aceste diferențe trădează caracterul informațiilor senzitive care sunt conduse de cele două sisteme. Informațiile care trebuie transmise rapid, cu fidelitate temporară și care detectează diferențe minime de intensitate sunt transmise pe calea sistemului cordoanelor posterioare. De asemenea, sistemul cordoanelor posterioare conduce impulsuri care informează sistemul nervos central în legătură cu localizarea precisă a unor puncte de pe suprafața organismului. Spre deosebire de sistemul cordoanelor posterioare, care transmite doar informații mecano-receptive, sistemul spino-talamic transmite un evantai larg de informații somestezice (tact difuz, cald, rece, durere).

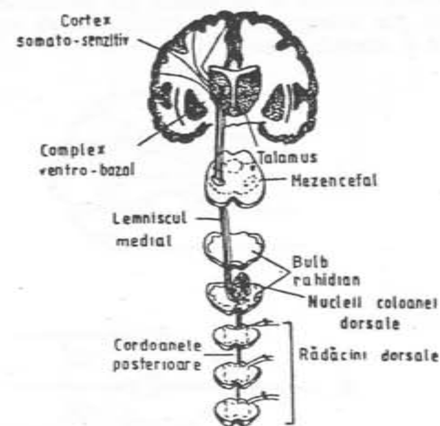


Fig. 19.12. Diagrama sistemului cordoanelor posterioare.

19.4.1.1. Transmiterea informațiilor pe calea sistemului cordoanelor posterioare

Sistemul cordoanelor posterioare este alcătuit din trei neuroni (fig. 19.12). Primul neuron se găsește în ganglionii senzitivi extranevraxiali. Axonii acestora, pătrunzând în nevrax, în cordoanele posterioare, au traseu ascendent spre nucleii coloanei dorsale (gracilis și cuneatus) de la nivelul bulbului rahidian. Orientarea spațială somatotopică are loc încă de la acest nivel.

Astfel, fibrele din regiunile inferioare ale corpului au localizare centrală, iar fibrele din segmentele lombare, toracice şi cervicale se adaugă succesiv acestora din urmă, ocupând partea laterală a sistemului.

Al doilea neuron este situat la nivelul bulbului rahidian, iar axonul său, după ce se încrucişează la scurtă distanţă de la emergenţă, se îndreaptă spre talamus pe calea lemniscului median, terminându-se în nucleul ventro-bazal.

Neuronii din nucleii coloanei dorsale prezintă un grad ridicat de specificitate, iar descărcările mimează activitatea diferitelor clase de receptori periferici. Câmpul receptor al deutoneuronului este mai larg decât al protoneuronului, la acest nivel realizându-se importante fenomene de convergenţă. În acelaşi timp, întrucât foarte mulţi neuroni din nucleii coloanei dorsale pot fi activaţi de impulsuri provenite de la un singur câmp receptor, au loc multiple procese de divergenţă. Datorită proceselor de convergenţă şi divergenţă care se petrec la acest nivel, nucleii coloanei dorsale contribuie la acuitatea discriminării periferice. În realizarea acestor procese sunt incriminate două mecanisme: (1) inhibiţia presinaptică şi (2) inhibiţia recurentă colaterală. Împreună, aceste mecanisme realizează aşa-numitul fenomen de inhibiţie laterală.

Inhibiţia presinaptică este realizată prin intermediul unui interneuron excitator, care este activat prin colateralele fibrelor aferente primare. Axonii interneuronului fac sinapsă cu deutoneuronul în apropierea terminaţiilor fibrelor aferente primare. Activarea interneuronului induce o depolarizare prelungită a membranei axonilor neuronului primar, aşa încât potenţialul de acţiune care ajunge în porţiunea terminală va avea o amplitudine mai redusă şi, în consecinţă, se va elibera o cantitate mai mică de mediator chimic. Rezultatul reducerii cantităţii de mediator eliberat se materializează printr-un potenţial postsinaptic excitator (PPSE) mai mic la nivelul membranei postsinaptice. În aceste circumstanţe, probabilitatea de activare a deutoneuronului este mai redusă, datorită fenomenului de inhibiţie presinaptică (fig. 19.13. *A*).

Cel de-al doilea mecanism care concură la procesul de localizare somestezică se realizează prin intermediul colateralelor celui de-al doilea neuron, care activează un interneuron inhibitor. Acesta va acţiona prin mecanism de *feed-back* asupra deutoneuronului (fig. 19.13. *B*). În mod normal, impulsul aferent este capabil să genereze potenţialul de acţiune la nivelul deutoneuronului. Dar, dacă impulsul aferent ajunge odată cu potenţialul inhibitor generat de fibrele recurente, nu este suficient ca PPSE astfel generat să atingă valoarea prag pentru generarea unui nou *spike*-potenţial şi, deci, deutoneuronul nu va fi capabil să transmită impulsul aferent. Acest fenomen de inhibiţie recurentă limitează procesele de divergenţă, contribuind la creşterea acuităţii de transmitere a informaţiei.

Limitând procesele de convergenţă, prin intermediul inhibiţiei presinaptice primare, şi a celor de divergenţă, prin inhibiţie recurentă, inhibiţia laterală reprezintă o modalitate comună de adâncire a procesului de discriminare periferică.

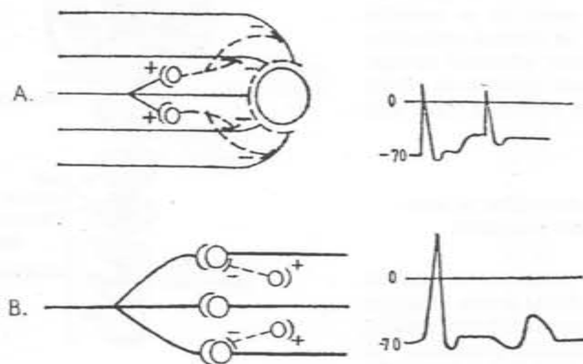


Fig. 19.13. A: Mecanismul inhibiţiei presinaptice. *B:* Inhibiţia prin colaterale recurente.

Al treilea neuron al căilor exteroceptive se află în complexul ventro-bazal al talamusului, iar axonul său proiectează în cortexul somato-senzitiv ipsilateral. Cea mai mare parte a fibrelor lemniscului medial face sinapsă în nucleul ventral postero-lateral (VPL) şi doar o mică parte în nucleul ventral postero-medial (VPM).

Studii electro-fiziologice au precizat că există o organizare somatotopică cu reprezentare tridimensională a hemicorpului controlateral. Replica talamică a imaginii corpului este distorsionată. Capul, faţa, degetele şi mâna sunt mult mai larg reprezentate decât trunchiul şi părţile proximale ale membrelor. La acest nivel, extremitatea cefalică ocupă partea mediană, iar zonele inferioare ale corpului, regiunile laterale ale VPL.

Alături de specificitatea somatotopică, neuronii complexului ventro-bazal prezintă o mare specificitate pentru celelalte căi.

Caracteristica funcţională cea mai importantă a căilor sistemului cordoanelor posterioare este fidelitatea de transmitere, înţelegându-se prin aceasta că, de fiecare dată când se stimulează un punct periferic, se generează un semnal care este condus până la nivelul cortexului somestezic. Dacă intensitatea stimulului creşte, are loc o creştere proporţională a descărcărilor şi la nivelul scoarţei cerebrale. În sfârşit, stimularea unei zone precise de pe suprafaţa corpului determină activare neuronală într-o zonă corespunzătoare de la nivelul scoarţei cerebrale.

În cazul creşterii intensităţii stimulului, deşi plaja de activare neuronală din sistemul somestezic creşte datorită fenomenelor de divergenţă, frecvenţa de descărcare cea mai mare o prezintă neuronii din porţiunea centrală a ariei corticale la care este racordat receptorul respectiv. De asemenea, când se stimulează un receptor cutanat, este excitat mai intens un anumit punct de la nivelul cortexului somestezic, deşi un oarecare grad de activare se observă şi în zonele vecine, dar acestea sunt mai puţin intens stimulate. Astfel, cortexul senzitiv poate detecta localizarea precisă a semnalelor care ajung de la periferie.

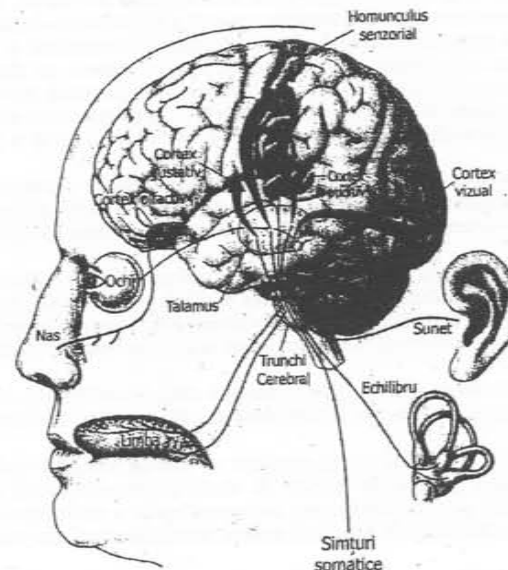


Fig. 19.14. Protecţia corticală a principalelor căi senzoriale.

19.4.1.2. Cortexul somato-senzorial

Segmentul final al sistemului cordoanelor posterioare la primate este situat în lobul parietal (sulcus centralis). La acest nivel proiectează axonii neuronilor din complexul ventro-bazal al talamusului ipsilateral (radiațiile talamo-corticale). În realitate, proiecțiile somestezice talamo-corticale se realizează în două regiuni ale lobului parietal, cunoscute sub numele de arie somato-senzitivă primară (SI) și secundară (SII). Aria somato-senzitivă I se întinde pe o zonă mai largă, cuprinzând girusul postcentral, în timp ce aria somestezică secundară – partea laterală a girusului postcentral, adiacentă lobului temporal este închisă de scizura Sylvius (fig. 19.14).

Aria somato-senzitivă primară primește proiecția aferentelor specifice de la complexul talamic ventro-bazal. Și la acest nivel există o reprezentare somatotopică a suprafeței controlaterale a organismului. În această zonă, suprafața controlaterală a corpului se proiectează punct cu punct, reprezentarea (*homunculus senzitiv*) fiind proporțională cu densitatea receptorilor periferici.

Aria somato-senzitivă primară prezintă o organizare funcțională neuronală columnară, perpendicular pe suprafața scoarței. Această dispoziție dă posibilitatea neuronilor dintr-un anumit strat să realizeze legături funcționale cu neuronii din straturile imediat supra- sau subiacente. Funcțiile acestor coloane neuronale sunt mai puțin bine precizate, dar se cunoaște că:

a) semnalele senzitive aferente activează mai întâi neuronii din stratul IV pentru ca, apoi, informația să fie transmisă către straturile superficiale și profunde;

b) straturile I și II primesc influxuri difuze și nespecifice, conduse prin formațiunea reticulată, cu rol în menținerea unui nivel de excitabilitate corticală;

c) neuronii din straturile V și VI trimit axoni în alte zone corticale și la talamus, trunchi cerebral și chiar la nivel medular.

Aria somato-senzitivă secundară prezintă, de asemenea, o organizare somatotopică. Dar, spre deosebire de aria SI, la acest nivel există o reprezentare bilaterală.

Organizarea funcțională columnară a ariei SII este mixtă, în sensul că unele unități răspund specific doar la un anumit tip de stimuli cu strictă localizare, în timp ce alte unități pot fi activate de mai multe tipuri de stimuli și de pe o largă arie a suprafeței corporale. Acest aspect funcțional pare a fi rezultatul faptului că aria SII primește proiecții nu numai de la nivelul complexului talamic ventro-bazal, ci și de la zone mai posterioare ale nucleilor talamici, unde se găsește releul sistemului lemniscal spinal.

Sistemul cordoanelor posterioare conduce impulsuri care informează asupra impactului tactil, ce necesită un grad ridicat de localizare și intensitate a stimulului.

Discriminarea spațială. Testarea capacității tactile a unui subiect se realizează prin „capacitatea de discriminare spațială". Stimularea concomitentă a două puncte la nivelul suprafeței cutanate poate genera impresia stimulării doar a unui punct sau a două puncte diferite, în funcție de distanța dintre zonele stimulate și de regiunea stimulată. Astfel, la nivelul degetelor mâinii, distanța minimă capabilă să producă senzația stimulării a două puncte diferite se obține chiar dacă între zonele stimulate există o depărtare doar de 2 mm, în timp ce în zona dorsală a trunchiului acestea trebuie să fie distanțate între 20 și 50 mm. Acest proces este rezultatul faptului că zonele cutanate care prezintă un grad ridicat de discriminare spațială sunt larg reprezentate la nivelul ariei SI și invers în cazul suprafețelor care au capacitate discriminativă redusă.

Analizând reprezentarea corticală a stimulării celor două puncte cutanate, se observă că zona rezultantă are două vârfuri de descărcare maximă, separate printr-o depresiune care permite cortexului senzitiv să detecteze prezența celor două puncte stimulate.

Informarea rapidă asupra modificărilor periferice. Sistemul cordoanelor posterioare este capabil să informeze în timp util orice modificare survenită la nivel periferic. Acest sistem poate să răspundă în mod adecvat la frecvențe de acțiune ale stimulului între 100 și chiar 400–500 de cicli pe secundă. Maniera respectivă de răspuns permite îndreptarea imediată a atenției spre zona respectivă și declanșarea unor reacții adecvate pentru evitarea pericolelor.

19.4.1.3. Transmiterea informațiilor pe calea sistemului lemniscal spinal (sistemul cordoanelor antero-laterale)

Sistemul cordoanelor antero-laterale, sau spino-talamic, conduce semnale care nu reclamă o localizare precisă și nici viteză mare de conducere. Prin intermediul acestor căi sunt conduse: informațiile nociceptive, excitațiile termice (cald și rece), senzațiile de contact brusc, presiune cu capacitate redusă de localizare și

discriminare a intensității, gâdilare, prurit și cele sexuale. Pe baza unor criterii filogenetice și funcționale sistemul lemniscal spinal cuprinde mai multe părți: (1) lemniscul neospinal (tractul neospino-talamic); (2) lemniscul paleospinal (tractul paleospino-talamic); (3) lemniscul arhispinal (tractul spino-reticular). Fibrele care intră în constituția acestor tracturi fac parte din grupa A-delta (mielinizate) și C (nemielinizate).

Primul neuron al acestor căi se află în ganglionul spinal, axonul acestuia în cornul posterior medular, unde face sinapsă cu deutoneuronul căii, spre cel de al treilea neutron, cortical.

Distribuția ulterioară a fibrelor sistemului lemniscal spinal este diferită (fig. 19.15). Astfel, axonul deutoneuronului tractului neospino-talamic, după ce se încrucișează, intră în cadranul antero-lateral medular și se termină în porțiunea caudată a complexului ventro-bazal talamic, unde se distribuie somatotopic.

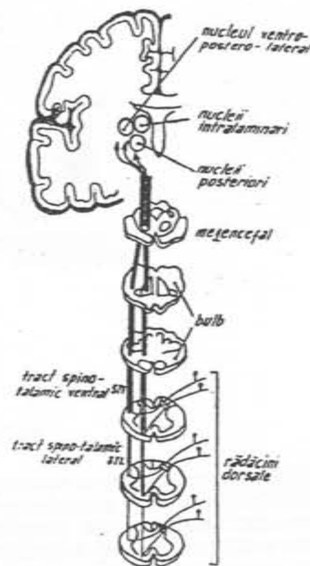


Fig. 19.15. Reprezentarea grafică a sistemului lemniscal spinal.

Axonii neuronilor talamici proiectează strict somatotopic în aria somato-senzitivă principală, în funcție de tipul de informații conduse. În cazul căilor lemniscului paleospinal, aferențele primare pătrund în cornul dorsal medular și realizează sinapsă cu un număr variabil de interneuroni. Axonii interneuronilor pătrund în cadranul antero-lateral medular de partea opusă și se termină în nucleii posteriori ai talamusului dorsal și în grupul nuclear intralaminar. Axonii neuronilor din nucleul talamic posterior proiectează în aria somato-senzitivă secundară, prezentând un anumit grad de repartiție somatotopică, în timp ce axonii neuronilor din grupul intralaminar se distribuie difuz la nivelul lobilor frontal și parietal. Căile paleospino-talamice au reprezentare bilaterală la nivelul cortexului cerebral și nu realizează o organizare somatotopică. Căile arhispino-talamice sunt cele mai vechi din punct de vedere al evoluției ontogenetice. Fibrele aferente spinale emit numeroase colaterale, care fac sinapsă cu interneuroni din substanța cenușie medulară. Axonii interneuronilor proiectează bilateral atât prin sistemul propriospinal, cât și prin fibre care intră în cadranul medular antero-lateral, terminându-se difuz în formațiunea reticulată bulbo-pontină. Axonii neuronilor reticulați fac sinapsă în diferiți nuclei talamici, care proiectează difuz la nivelul scoarței cerebrale.

Natura exactă a caracterelor transmisiei pe calea sistemului lemniscului spinal nu este la fel de bine cunoscută ca în cazul sistemului cordoanelor posterioare. În afara faptului că cele două sisteme conduc impulsuri cu caracter informațional diferit, ambele tipuri de căi transmit informații mecanoreceptoare, dar, în timp ce căile sistemului cordoanelor posterioare transmit informații mecanoreceptoare cu caracter critic, fasciculul spino-talamic anterior conduce impulsuri mecanoreceptoare de tip frust.

În sfârșit, este subliniat faptul că informațiile exteroceptive de la nivelul feței și capului sunt preluate de dendrite ale neuronului senzitiv al nervului trigemen. Axonii protoneuronilor pătrund în trunchiul cerebral la nivel pontin, după care se împart într-un subgrup ascendent, ce se termină în nucleul senzitiv al trigemenului, și unul descendent, care face sinapsă în nucleul spinal al nervului V. După încrucișare, axonii deutoneuronilor fac sinapsă în complexul talamic ventro-bazal de partea opusă, iar neuronii talamici proiectează în aria somato-senzitivă corticală primară prezentând distribuția somatotopică și specificitatea de stimulare (fig. 19.16).

19.5. SENSIBILITATEA INTEROCEPTIVĂ

Sensibilitatea interoceptivă este asigurată de receptorii viscerali și căile senzitive vegetative spino-reticulo-talamo-corticale. În general, viscerele nu sunt dotate cu formațiuni receptoare specializate. Ele își datoresc sensibilitatea, în majoritatea cazurilor, terminațiilor nervoase libere din parenchimul sau vasele

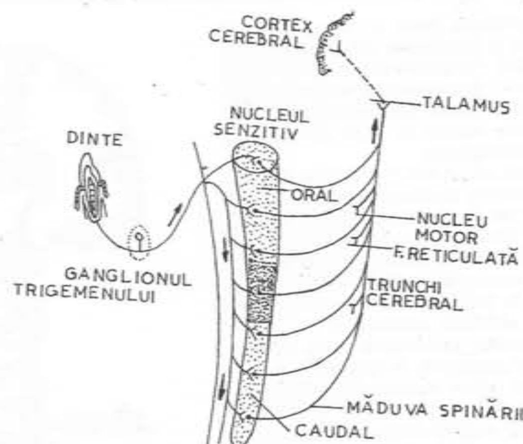


Fig. 19.16. Sistemul aferent trigeminal.

organului respectiv. Excepţie fac doar baro- şi chemoreceptorii de la nivelul zonelor reflexogene, precum şi voloreceptorii cardiaci şi mecanoreceptorii pulmonari, discutaţi la reglarea activităţilor cardio-vasculare şi respiratorii. Fibrele senzitive (dendritice) plecate de la nivelul viscerelor merg pe traiectul nervilor simpatici şi parasimpatici până la ganglionii spinali, unde are sediul corpul celular al protoneuronului căii aferente interoceptive. În cazul aferenţelor vagale, corpul celular al primului neuron senzitiv se găseşte în ganglionul nodos. Axonii protoneuronilor respectivi pătrund împreună cu rădăcinile dorsale ale nervilor spinali în coarnele posterioare ale măduvei, pentru a se articula atât cu deutoneuronul căii aferente interoceptive, cât şi cu cel de-al doilea neuron al căii senzitive exteroceptive. Calea aferentă vegetativă urcă de-a lungul substanţei cenuşii periependimare, traversând releele polineuronale ale acesteia, până în formaţiunea reticulată a trunchiului cerebral. De aici, calea vegetativă a sensibilităţii viscerale străbate reţeaua polisinaptică a formaţiunii reticulate ascendente pentru a ajunge la nucleii reticulaţi talamici şi a proiecta difuz mesajele interoceptive pe întreaga suprafaţă a scoarţei cerebrale. Datorită acestui fapt, stimularea receptorilor viscerali determină potenţiale evocate simultan în diferite arii corticale.

Fibrele căii aferente interoceptive care au făcut sinapsă cu neuronii medulari exteroceptivi vor transmite informaţiile preluate de la viscere spre scoarţa cerebrală pe calea specifică spino-talamo-corticală laterală a sensibilităţii termo-algezice. Întrucât fibrele senzitive cutanate şi viscerale converg spre aceiaşi neuroni ai căii aferente spino-talamice, durerea viscerală va fi resimţită şi într-un alt teritoriu cutanat decât cel care corespunde topografic viscerului respectiv. Ca exemplu poate fi dată convergenţa în măduvă a fibrelor care transportă stimulii nocivi de la nivelul cordului cu cei ce conduc excitaţiile de pe marginea internă a membrului superior stâng şi din regiunea precordială. De aceea, durerea cardiacă este resimţită precordial şi pe marginea cubitală a antebraţului. Numeroase alte exemple de durere reflectată oferă practica medicală.

19.6. SENSIBILITATEA PROPRIOCEPTIVĂ

Transpusă iniţial la ansamblul de senzaţii provenite de la receptorii articulari care însoţesc şi conştientizează starea poziţională şi de mişcare a unui segment de corp, noţiunile de sensibilitate kinetică şi analizator kinestezic capătă un înţeles mult mai larg şi precis, odată cu includerea în cadrul acestora a receptorilor fusali musculari şi tendinoşi.

Deşi s-au făcut numeroase investigaţii pe baza unui arsenal variat de tehnici moderne, datele acumulate până în prezent nu conturează o idee unitară asupra structurilor şi mecanismelor prin care propriocepţia kinestezică creează o imagine obiectivă asupra întregului corp în diversele sale momente de solicitare statică şi dinamică.

Câteva aspecte privind proprioceptorii, căile de transmitere şi proiecţiile lor cortico-subcorticale, pe de o parte, cât şi mecanismele kinestezice şi implicaţiile lor funcţionale, pe de alta, se impun în consensul locului pe care îl ocupă astfel de informaţii în perfecţionarea diverselor deprinderi şi acte motorii, ca procese obligatorii în adaptarea organismului la mediu.

19.6.1. RECEPTORII KINESTEZICI

Consideraţi ca mecanoreceptori ai sistemului locomotor, în acest grup sunt incluşi atât receptorii articulari, reprezentanţi de corpusculii Ruffini, organele Golgi articulare şi corpusculii Vater-Pacini modificaţi, alături de corpusculii Pacini paraarticulari, cât şi receptorii musculari reprezentaţi de fusurile neuro-musculare şi organele tendinoase Golgi.

Receptorii articulari. *Corpusculii Ruffini.* Dintre toţi receptorii, aceştia sunt cel mai frecvent întâlniţi, fiind situaţi în ţesutul conjunctiv al capsulei articulare; ei sunt capabili de a suporta deformările produse în diferite direcţii în care articulaţia este mobilizată. Ca receptori cu adaptare lentă din punct de vedere electro-fiziologic, corpusculii Ruffini sunt sensibili atât la schimbările de poziţie, cât şi la cele de direcţie a mişcării, prezentând o activitate electrică spontană permanentă. De aici şi noţiunea de poziţie a unui membru în stare de imobilitate, frecvenţa descărcărilor în timpul mişcării fiind în funcţie de rapiditatea şi amplitudinea acesteia.

Activitatea unor astfel de corpusculi şi, deci, sensibilitatea lor sunt modulate prin contracţia muşchilor cu inserţie pericapsulară.

Corpusculii Golgi. Situaţi în ligamente, funcţia lor este apropiată de cea a corpusculilor Ruffini. Spre deosebire de aceştia, ei nu sunt influenţaţi de contracţia muşchilor pericapsulari, fiind sensibili în special la variaţiile posturale şi foarte puţin la mişcare.

Înregistrările unor biopotenţiale de receptor au evidenţiat existenţa unor descărcări care variază cu poziţia articulaţiei, prezentând o adaptare foarte lentă.

Corpusculii Pacini. Dispuşi, de asemenea, la nivelul ligamentelor articulare, aceştia sunt foarte sensibili la mişcări rapide şi la vibraţii. După unii autori (Skoglund), corpusculii Pacini ar putea fi consideraţi ca veritabili detectori de acceleraţie.

Receptorii musculo-tendinoşi. *Fusul neuro-muscular.* Reprezintă o formaţiune proprioceptivă dispusă în paralel cu fibrele musculare striate extrafusale, conţinând un număr de 2–10 fibre (intrafusale), cu nuclei concentraţi în regiunea ecuatorială „mio-tubulară".

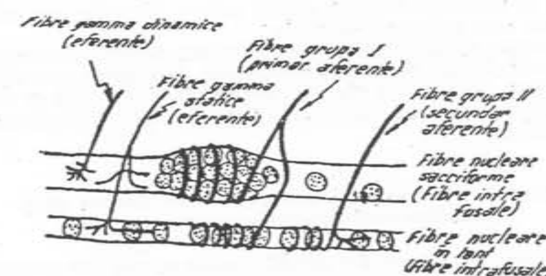


Fig. 19.17. Legăturile fibrelor nervoase terminale cu fibrele musculare sacciforme şi cu fibrele musculare nucleare în lanţ (Guyton, 1976).

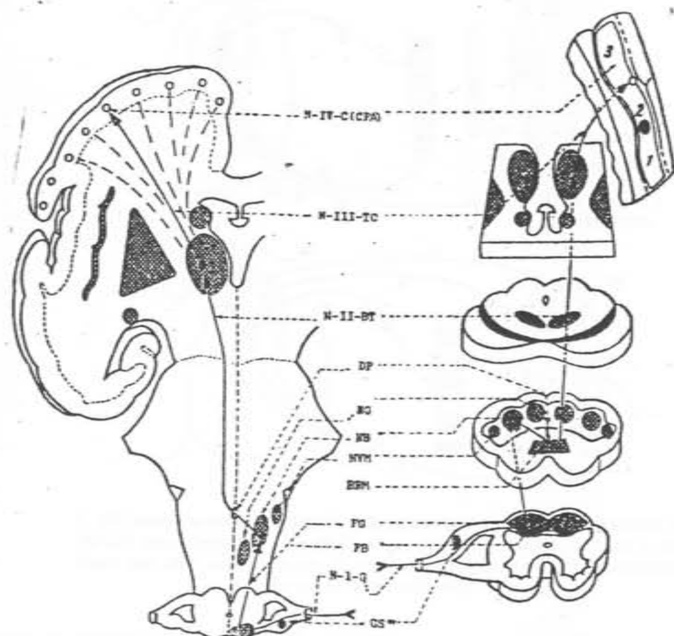


Fig. 19.18. Căile sensibilității mio-artrokinetice conștiente. GS, ganglion spinal. N-I-G, primul ganglion neuronal (periferic). FB–NB, fascicul și nucleu Burdach. FG–NG, fascicul și nucleu Goll. BRM, banda Reil mediană. NVM, nucleul von Monakow. DP, decusația piriformă. N-II-BT, al doilea neuron bulbo-talamic. N-III-TC, neuronul talamo-cortical. N-IV-C (CPA), neuronul din circumvoluțiunea parietală ascendentă.

Actualmente, se vorbește de existența a două tipuri de fibre intrafusale la nivelul fusului neuro-muscular la mamifer, și anume (fig. 19.17) fibre în care îngrămădirea nucleilor este asociată cu o dilatare a zonei centrale, denumite *fibre cu sac nuclear*, și fibre în care nucleii au o dispoziție în șir unic, denumite *fibre cu lanț nuclear*, fiind atașate lateral primelor.

Ambele tipuri de fibre prezintă o inervație senzitivă primară de conducere rapidă, reprezentată de fibre aferente de tip Ia, prin care sunt transmise informațiile kinestezice musculare privind gradul de întindere, permițând o permanentă adaptare tonică de postură și mișcare la variația lungimii și vitezei de întindere musculară. Se discută și prezența unor aferente secundare de tip II atașate fibrelor cu lanț nuclear, care ar semnala doar alungirea instantanee a mușchiului.

Inervația motorie a fibrelor intrafusale este asigurată prin două tipuri de fibre eferente gamma, și anume: fibre gamma „dinamice", terminate „în placă" pe fibrele intrafusale cu sac nuclear, și fibre gamma „statice", terminate „cuadrilat" pe fibrele intrafusale cu lanț nuclear.

Organele tendinoase (corpusculii Golgi). Plasate în serie cu fibrele musculare în intimitatea tendoanelor, acestea sunt constituite dintr-o bogată rețea de terminații nervoase, care vehiculează spre axul cerebro-spinal informația kinestezică asupra variațiilor tensionale musculo-tendinoase, prin intermediul unor aferențe senzitive de conducere rapidă de tip Ib.

19.6.2. CĂILE DE TRANSMISIE A PROPRIOCEPȚIEI KINESTEZICE

Având dublă origine, articulară și musculo-tendinoasă, informațiile kinestezice sunt dirijate de-a lungul axului cerebro-spinal, pe de o parte, prin calea lemniscală rapidă a sensibilității superficiale tactile și profunde proprioceptive conștiente și, pe de alta, prin calea lentă extralemniscală de conducere a sensibilității proprioceptive inconștiente.

Sensibilitatea mio-artrokinetică conștientă. Împrumutând calea lemniscală proprioceptivă conștientă, informația kinestezică este vehiculată spre cortex prin intermediul a patru neuroni: periferic, nucleo-talamic, talamo-cortical și intracortical. Cu origine în ganglionul rahidian, primul neuron culege informațiile artrokinestezice conștiente de la nivelul receptorilor Pacini și Golgi, prin intermediul unor terminații senzitive din grupul I (11–12 μm) și pe cele de la nivelul receptorilor Ruffini, prin terminații aferente din grupul II (7–10 μm).

Terminațiile axonale ale neuronilor ganglionari sunt grupate în fasciculele Goll și Burdach, care, prin intermediul releului sinaptic bulbar, transmit mai departe informația artrokinetică celui de-al II-lea neuron bulbo-talamic controlateral.

După ultimul releu în nucleul ventro-postero-lateral al talamusului, sensibilitatea artrokinetică urmează drumul celei tactile epicritice, prin intermediul celui de-al III-lea neuron talamo-cortical, până la nivelul circumvoluțiunii parietale ascendente (ariile S_1 și S_2) (fig. 19.18).

Cu organizare asemănătoare ariei S_1, aria S_2 prezintă în plus o bilateralitate a reprezentărilor senzitive, având o densitate mai redusă a proiectelor tactokinetice.

O parte a sensibilității proprioceptive conștiente face sinapsă în nucleul Von Monakow bulbar, fiind deviată spre cerebel, aducând un plus de informații la acest nivel, alături de unele aferențe ale sensibilității superficiale, care sunt dirijate spre aceleași arii corticale S_1, S_2.

Sensibilitatea miokinetică inconștientă. Pe calea extralemniscală a sensibilității proprioceptive inconștiente sunt transmise influxurile determinate de întinderea musculo-tendinoasă, prin intermediul unor fibre nervoase cu diametru mare (10–20 μm) și cu o viteză de conducere dublă celor pentru sensibilitatea proprioceptivă conștientă.

Descărcările influxurilor nervoase modulate în frecvență sunt dirijate, prin aferențele Ia și, respectiv, Ib ale primului neuron cu sediul în ganglionul rahidian, spre măduvă unde, după primul releu sinaptic (coloana Clarke și nucleul Bechterew), iau calea fasciculelor spino-cerebeloase direct (Flechsig) și încrucișat (Gowers), pentru a ajunge la nivelul paleocerebelului, considerat, după cum se știe, un veritabil creier proprioceptiv.

Prin eferențele sale extrapiramidale subcorticale și corticale, informațiile miokinetice sunt preluate de sisteme reglatoare ale activității tonice musculare, ajungând în zona de proiecție corticală precentrală datorită vitezei mari de conducere, odată cu sensibilitatea proprioceptivă conștientă.

19.6.3. MECANISME ȘI IMPLICAȚII ALE PROPRIOCEPȚIEI KINESTEZICE

După introducerea termenului de kinestezie (Bastian, 1885), legat în special de simțul muscular al mișcării și cel de propriocepție (Sherrington, 1894), numeroși autori au fost antrenați în studiul mecanismelor intime care asigură acest simț al „poziției" și „mișcării". În acest sens, unii au considerat kinestezia ca „simț al forței" (Weber), alții ca „analizator detaliat al spațiului și timpului" (Secenov), pentru ca, mult mai târziu, aceasta să fie considerată ca „cea mai importantă dintre formele de sensibilitate" (Jenkins), fără de care ar fi imposibilă menținerea stațiunii bipede, deplasarea, vorbirea și alte importante activități motorii.

Astfel etichetată, kinestezia ar furniza în special informații privind schema mișcării și fazele ei, având ca excitanți adecvați diverși stimuli mecanici (de întindere, presiune, încordare, tracțiune), care acționează asupra sistemului artro-muscular în timpul activității locomotorii comandate și coordonate de sistemul nervos însuși.

În această situație, kinestezia poate fi considerată ca un veritabil „*feed-back*", care permite informarea sistemului nervos asupra propriei sale activități (fig. 19.19).

În consecință, se poate afirma că diverse informații asupra mișcărilor active s-ar transmite prin intermediul sistemului articular proprioceptiv, receptorii musculari servind doar pentru corijarea activității tonice implicate în executarea adecvată a celor mai diverse mișcări.

Fig. 19.19. Feed-back-ul senzorial kinestezic proprioceptiv implicat în reacţiile tonigene din starea de veghe (Ganong, 1977).

Câteva particularităţi cu totul generale privind artrokinezia şi miokinezia se impun în contextul existenţei unor date, încă, controversate, în special asupra acesteia din urmă.

Kinestezia articulară. Date electro-fiziologice recente asupra receptorilor articulari sugerează ideea unor posibilităţi restrânse ale acestora ca surse de informare detaliată, încât, dacă kinestezia ar depinde numai de aceştia, atunci ea ar fi destul de ştearsă şi incompletă.

Unele cercetări electro-fiziologice (Bungers şi Clark) semnalează prezenţa unor răspunsuri maximale la mişcările articulaţiei femuro-tibiale de pisică, iar altele lansează ideea rolului kinestezic al eferenţelor fazice ca sursă a unei slabe activităţi de descărcare în poziţia articulară medie, fapt care ar justifica existenţa unei oarecare activităţi de descărcare tonică semnalată în acest caz.

Alţi cercetători (Mountcastle), pe baza unor culegeri de biopotenţiale monounitare din neuronii articulari, la nivelul talamusului de maimuţă, au emis ideea mecanismului de „integrare neuronală", care ar interveni în generarea unui semn informaţional util artrokinestezic pentru întreaga gamă de mişcări pluridirecţionale, acesta fiind valabil în special în cazul receptorilor cu adaptare lentă, tip Golgi.

Detectarea şi evaluarea mişcării angulare articulare ar fi asigurată de prezenţa unor receptori tonici şi fazici, în special, care ar emite trenuri de descărcări fazice strict corespunzătoare unor anumite intervale unghiulare. Unghiul de „activare", reflectând întreaga zonă deservită de receptorii articulari la o frecvenţă maximală, este cuprins între 15–30°, cunoaşterea lui având o deosebită importanţă în evaluarea clinică şi fiziologică a gradului şi modului de mobilizare articulară.

În acest caz, pragul de percepţie a mişcării, tradus în mobilizarea articulară, depinde, pe de o parte, de amplitudinea unghiulară şi, pe de alta, de viteza modificării acestuia, astfel încât în mişcările pasive percepţia articulaţiilor proximale este mult crescută în raport cu cea a articulaţiilor distale.

Kinestezia musculară. Particularităţile topografice şi de inervaţie ale celor două tipuri de receptori musculo-tendinoşi imprimă unele deosebiri în mecanismele kinestezice ale fiecăruia din aceştia, fapt care se reflectă şi în gradul lor cuplat de cooperare.

Mecanisme kinestezice fusale. (*a*) Întinderea pasivă: fusul neuro-muscular este situat în paralel cu fibrele extrafusale. Când muşchiul este întins pasiv, fusurile se destind de asemenea. Această extensie produce o contracţie reflexă a fibrelor musculare extrafusale. Astfel, mecanismul fusal şi conexiunile sale reflexe constituie un sistem de retrocontrol, care acţionează pentru menţinerea lungimii muşchiului; dacă acesta este întins, descărcarea fusală creşte, producându-se o scurtare reflexă a muşchiului: dimpotrivă, dacă muşchiul se scurtează, descărcarea fusală scade şi muşchiul se relaxează.

Terminaţiile primare (fibrele anulo-spirale tip Ia şi secundare „în buchet") sunt ambele stimulate atunci când fusul se întinde, dar răspunsul este diferit.

Fig. 19.20. Mecanisme kinestezice de reglare tonică. *A:* Mecanisme pasive secundare (II) şi primare (Ib şi Ia). *B:* Mecanisme active alfa–gamma. FMS, fibră musculară striată. RA–RP, rădăcină anterioară şi posterioară. Ni, neuron intercalar. R, circuit Renshaw. FSN, fibră fusală cu sac nuclear. FLN, fibră fusală cu lanţ nuclear.

Răspunsul primar măsoară lungimea instantanee şi viteza de întindere a muşchiului, în timp ce răspunsul secundar măsoară, în esenţă, lungimea sa momentană.

b) Întinderea activă: funcţionarea fusului este asigurată şi de întinderea sa activă, prin intervenţia diferenţiată a fibrelor $gamma_1$ şi $gamma_2$ implicate, după cum se ştie, în stabilizarea posturii şi a nivelului de veghe. Astfel, stimularea eferenţelor gamma dinamice de la nivelul fibrelor cu sac nuclear creşte sensibilitatea fusală la viteza de întindere, în timp ce aceeaşi solicitare a eferenţelor gamma statice ale fibrelor cu lanţ nuclear măreşte sensibilitatea fusală la extensia constantă şi susţinută. În acest mod, apare posibilitatea ajustării separate a răspunsurilor fusoriale la stările fazice şi tonice.

Dispozitivul neuro-fusal şi conexiunile sale reflexe ar constitui în acest caz un sistem de retrocontrol cibernetic pentru adaptarea lungimii corespunzătoare unei activităţi tonice musculare optimale, în care intervenţia unui mecanism cuplat alfa-gamma ar juca un rol esenţial (fig. 19.20).

Actualmente, se pare că un astfel de dispozitiv musculo-tendinos ar furniza informaţii pe care se bazează percepţia poziţiei şi mişcării unui segment de corp, însă aceasta din urmă este raportată la articulaţia respectivă şi nu la muşchiul însuşi.

Mecanisme kinestezice tendinoase. Interpuse în serie la fibrele musculare şi stimulate prin întinderi pasive şi contracţii active ale muşchiului, organele tendinoase Golgi apar ca elemente ale unui circuit de retrocontrol. Acestea ar controla tensiunea muşchiului într-o manieră analoagă servomecanismului fusal, care reglează, din contră, lungimea acestuia (Ganong).

În asigurarea unui astfel de mecanism, transmisia medulară a informaţiei tensionale, realizată prin intermediul aferenţelor senzitive de tip Ib, este interceptată de neuroni intercalari, medulari, care sunt conectaţi, la rândul lor, cu motoneuronii alfa ai muşchilor agonişti, inhibându-i. O astfel de interacţiune explică intervenţia unui reflex miotatic invers la depăşirea unei anumite limite de întindere, până la care există o proporţionalitate cu contracţia reflexă miotatică. Atât reacţiile de alungire, cunoscute clinic sub numele de „efect de briceag", cât şi ale clonusului, semn caracteristic stării de hiperdescărcare gamma, pot fi explicate în baza celor discutate mai sus, prin intervenţia alterării ritmice a reflexului miotatic direct şi invers (fig. 19.21).

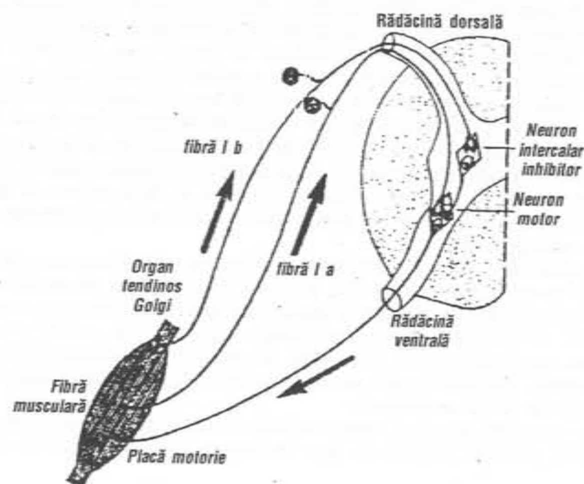


Fig. 19.21. Schema reflexelor miotatice direct (Ia) şi invers (Ib) implicate în efectul de „briceag".

19.7. ANALIZATORUL VESTIBULAR

În concepţia proprie sistemelor informaţionale senzitivo-senzoriale, analizatorul vestibular este constituit în esenţă din trei elemente:

a) elementul periferic de recepţionare a stimulilor specifici funcţiei sale, reprezentat de aparatul vestibular sau labirint;

b) elementul de conducere a informaţiei vestibulare, reprezentat de filetele nervului vestibular şi alte conexiuni cortico-subcorticale;

c) elementul de integrare şi decizie a informaţiei, reprezentat de unele zone ale axului cerebro-spinal (trunchi cerebral, talamus, măduvă, cortex cerebral, cerebel), în care arhicerebelul ar reprezenta un veritabil creier vestibular, cu deosebite implicaţii în mecanismele simţului vestibular.

Pentru a contura mai pregnant locul şi rolul vestibulului în cadrul sistemelor senzitivo-senzoriale, ca unul din dispozitivele implicate în activităţile de postură, echilibru şi orientare a corpului în spaţiu, se impun câteva date anatomo-funcţionale privind elementele constitutive ale analizatorului.

19.7.1. PARTICULARITĂŢI ANATOMO-FUNCŢIONALE

Labirintul membranos. Situat într-o cavitate a stâncii temporalului, acesta este constituit din canale semicirculare şi organe otolitice, fiind în strânsă legătură prin rampa timpanică a urechii interne cu organele auzului şi conţinând în interiorul cavităţilor sale lichidul endolimfatic. Cele trei canale semicirculare (lateral, anterior şi posterior) sunt dispuse în trei planuri ortogonale (orizontal, frontal şi sagital), extremităţile lor comunicând direct cu diverticulul membranos al utriculei, legată, la rândul ei, de o altă cavitate, denumită saculă. Fiecare canal este constituit dintr-un sac şi o ampulă, în care este situată o formaţiune receptoare senzitivă, denumită creastă ampulară. Aceasta conţine elementele senzoriale reprezentate de celule ciliate, care sunt, la rândul lor, acoperite de o formaţiune gelatinoasă, denumită cupulă.

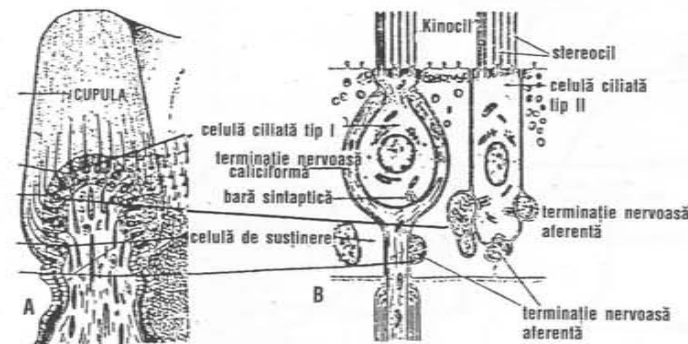


Fig. 19.22. Celule senzoriale labirintice. *A:* Creasta ampulară. *B:* Detaliu microscopic (Burgeot, 1973).

Organele otolitice. Reprezentate de utriculă şi saculă, conţin o masă gelatinoasă, de care sunt fixate săruri de calciu în forma unor conglomerate, cunoscute sub denumirea de otolite, locul crestelor fiind asimilat cu cel al maculelor (fig. 19.22).

Lichidul endolimfatic. Ocupă toată cavitatea labirintului membranos, separat de cel osos prin spaţiile perilimfatice, şi joacă un rol deosebit în procesele de transducţie vestibulară. Prin concentraţia sa crescută în ioni de clor, lichidul endolimfatic nu poate fi în întregime asimilat cu lichidul endocelular, fapt consemnat şi de slaba pozitivitate a acestuia în raport cu cea a lichidului perilimfatic, luat ca referinţă.

Celulele senzoriale. Actualmente, la nivelul labirintului sunt recunoscute două tipuri de celule senzoriale: de tip I şi de tip II, care sunt în relaţii particulare cu terminaţiile nervoase aferente şi eferente. Primele au formă de recipient, cu fundul oval şi sunt conectate cu terminaţiile de tip I dendritice caliciforme aparţinând primului neuron vestibular plasat în ganglionul Scarpa; celulele de tip II, de formă cilindrică vin prin intermediul bazei lor în relaţie cu terminaţiile nervoase aferente butonate în formă de măciucă.

Cilii epiteliului senzorial. Toate celulele senzoriale sunt prevăzute la extremităţile lor apicale cu un fascicul asimetric de cili dispuşi paralel, care ar juca un rol capital în mecanismele de transducţie alături de lichidul endolimfatic şi otolite. Aceasta o reflectă şi dispoziţia lor variabilă în diverse regiuni senzoriale ale labirintului, existând o strânsă relaţie între orientarea fasciculelor de cili şi funcţia lor. Cel mai mare dintre aceştia, cu dispoziţie centrală, denumit kinocil, prin deplasarea lui în raport cu suprafaţa apicală este implicat îndeosebi în transductarea statokinetică.

Cupula. Reprezintă o formaţiune flexibilă, gelatinoasă, care înglobează celulele ciliate ale crestei ampulare, ocupând întreaga cavitate ampulară, la nivelul căreia se fixează formând un perete mobil, care separă ampula în două compartimente, încât orice mişcare a endolimfei determină o deplasare a acesteia şi, în consecinţă, o mobilizare a cililor. La nivelul utriculei şi saculei, mobilizarea cililor este realizată prin deplasarea otolitelor (echivalente cupulei), care sunt dispersate în lichidul endolimfatic.

19.7.2. CĂILE DE TRANSMISIE ŞI INTEGRARE VESTIBULARĂ

Receptorii ciliaţi de la nivelul crestelor ampulare, cât şi cei de la nivelul maculei utriculare şi saculare, sunt în conexiune cu fibrele aferente ale nervului vestibular, ai cărui pericarioni sunt situaţi în ganglionul Scarpa.

Fibrele axonale ale nervului vestibular se distribuie la nivelul nucleilor vestibulari bulbo-protuberanţiali ai trunchiului cerebral; câteva fibre vestibulare contactează direct lobul floculo-nodular al cerebelului.

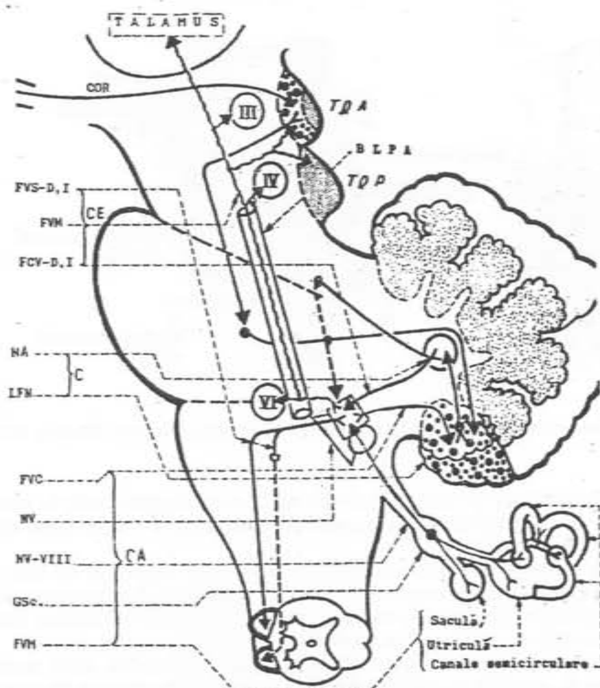


Fig. 19.23. Căile transmisiei vestibulare. CA, căi aferente. COR, căi optice reflexe. FVC, fascicul vestibular. GSc, ganglion Scarpa. NA, nucleii acoperişului. LFN, lob floculo-nodular. TQA–TQP, tuberculi cvadrigemeni antreriori şi posteriori. BLPA, bandeletă longitudinală posterioară de asociaţie. III, nerv oculomotor comun. IV, nerv patelar. VI, nerv oculomotor extern. CE, căi eferente. FVS–D, I, fascicul vestibulo-spinal direct şi încrucişat. FVM, fascicul vestibulo-mezencefalic. FCV–D, I, fascicul cerebelo-vestibular direct şi încrucişat (Bouret & Louis, 1971).

De la aceşti nuclei, care reprezintă o veritabilă placă turnantă a căilor vestibulare, vor pleca legături cu: paleocerebelul de ambele părţi; direct şi prin intermediul cerebelului la nucleul roşu şi la nucleii formaţiunii reticulate a trunchiului cerebral; tuberculii cvadrigemeni şi talamus, luând, în acelaşi timp, contactul şi cu nucleii nervilor oculomotori; cu măduva, prin fasciculele vestibulo-spinale (fig. 19.23).

Multitudinea căilor de transmisie şi a centrilor nervoşi implicaţi în funcţionarea analizatorului vestibular explică dificultăţile atât în explorarea şi diagnosticul diverselor sindroame vestibulare, cât şi în explorarea mecanismelor sale de recepţionare şi transmitere a informaţiei.

Mecanisme informaţionale vestibulare. Ataşat cerebelului vestibular, întreg sistemul labirintic este antrenat în reglarea tonusului postural, în vederea echilibrării corpului în strânsă legătură cu schimbarea poziţiei în spaţiu şi a modificărilor care le produc vectorii gravitaţionali.

În acest sens, sistemul labirintic stă la baza originii reflexelor labirintice compensatoare din timpul deplasărilor, încât intervenţia cuplată atât a canalelor semicirculare, cât şi a organelor otolitice presupune o coordonare perfectă prin intermediul unor mecanisme, care nu sunt atât de bine cunoscute.

Legat de aceste implicaţii, sunt necesare câteva precizări separate privind funcţionarea canalelor semicirculare şi a organelor otolitice, marcând locul lor în ansamblul mecanismelor senzitive vestibulare.

Canalele semicirculare. Mobilizarea lichidului endolimfatic în timpul unei acceleraţii angulare (rotatorii) în planul unui canal semicircular determină o stimulare a crestei respective, prin deplasări ale cupulei. Aceasta deviază foarte rapid fie spre utriculă, fie spre canal, în sensul mişcării lichidului, în timp ce revenirea sa spre poziţia de repaus (la decelerare) este foarte lentă, justificând durata lungă a răspunsurilor vestibulare. Rotaţia de stimulare poate fi făcută în două sensuri, fie în raport cu ampula, prin deplasări ale lichidului în sens ampulofug sau ampulipet, fie în raport cu mişcările capului în ansamblu, prin rotirea lui în sens orar sau antiorar. În acest caz, mişcările lichidului şi ale pereţilor sunt în sensuri contrare în timpul fazei de accelerare şi decelerare, iar, în plină rotaţie cu viteză constantă, lichidul şi pereţii se deplasează consensual şi cu aceeaşi viteză.

Informaţiile privind mişcările de rotaţie ale lichidului endolimfatic sub forma unor variaţii de frecvenţă ale activităţii electrice spontane sunt obţinute doar în timpul accelerării sau decelerării angulare. Astfel, frecvenţa descărcărilor spontane de repaus creşte în cursul unei mişcări endolimfatice ampulopete, evidenţiind o stare de excitaţie, în timp ce mişcarea ampulofugă determină, din contră, o scădere a frecvenţei descărcărilor spontane, caracteristică stării de inhibiţie, în cazul canalului semicircular orizontal; pentru canalul semicircular vertical, răspunsurile, din contră, sunt inverse, cu excitarea receptorilor la mişcarea ampulofugă şi inhibarea lor la cea ampulopetă.

Comportarea receptorilor vestibulari în sensul descris explică, de altfel, posibilitatea obţinerii unor informaţii foarte precise privind proiecţia corpului în stare de repaus sau de mişcare în raport cu coordonatele spaţiului.

Datorită variaţiilor coerente ale activităţii spontane electrice de ambele părţi, cu o creştere a acestora de o parte şi o scădere concomitentă de partea opusă, centrii sunt informaţi asupra mişcărilor şi sensului de rotaţie sau deplasare a capului.

Acţiunile căilor vestibulare asupra anumitor centri nervoşi şi, în particular, a celor responsabili pentru mişcarea membrelor şi globilor oculari pot determina o serie de reacţii din partea muşchilor ochilor, cefei, a membrelor şi deplasări ale globilor oculari.

Ca regulă generală, impulsurile nervoase care provin de la un labirint tind să producă excitaţie, determinând o deviaţie lentă a membrelor şi ochilor spre partea opusă. Deviaţiile membrelor persistă pe toată durata stimulării labirintului, în timp ce ale globilor oculari sunt interceptate prin secuse rapide ale acestora spre poziţia lor iniţială.

Ansamblul de mişcări alternative ale ochilor, cu o fază de refixare rapidă intercalată cu o fază de fixare lentă, este cunoscut sub numele de „nistagmus“. Nistagmusul dispare la continuarea rotaţiei cu viteză constantă şi reapare în sens invers, la oprirea bruscă a acesteia (decelare). Ca remarcă, în acest caz ar fi de reţinut atât consensualitatea deviaţiei rapide cu rotaţia în nistagmusul rotator, astfel că acesta „bate“ pe partea stimulată, cât şi direcţia inversă a secuselor în raport cu sensul mişcării în cazul nistagmusului posterior.

În funcţie de canalele semicirculare sau de gruparea acestora în cadrul stimulării, nistagmusul poate fi orizontal, vertical sau rotator.

Date fiind relaţiile complexe ale căilor vestibulare cu diverşi centri (cerebel, nuclei subcorticali, formaţiune reticulată etc.), studiul „fiziologiei“ nistagmusului se complică foarte mult; un rol important joacă la nivelul circuitelor neuronale prezenţa unor neuroni intercalari inhibitori, alături de existenţa unor mecanisme locale vestibulare (prezenţa unor fibre eferente) sau de la nivelul efectorilor musculaturii globulare (aparat Golgi, buclă gamma etc.).

Cu toate dificultăţile de interpretare, nistagmusul prezintă un deosebit interes privind obiectivarea activităţii labirintice, întrucât cel provocat prin rotaţie sau prin introducerea de apă rece în ureche face dovada unui veritabil test vestibular.

Vestibulul (organele otolitice). Formaţiunile senzoriale maculare de la nivelul saculei şi utriculei, ca receptori de întindere, sunt stimulate eficace prin acceleraţii rectilinii, ceea ce explică influenţa vectorilor gravitaţionali asupra cupulei, otolitelor şi cililor, prin efectele tracţionale pe care aceştia le exercită. Strict legate de topografia lor anatomică, saculele sunt stimulate prin înclinarea laterală a capului, în timp ce utriculele sunt excitate, din contră, de înclinările anterioare sau posterioare ale acestuia.

Spre deosebire de informațiile ampulare ale canalelor semicirculare emise doar în momentul inițierii și opririi mișcării, cele provenite din organele otolitice sunt furnizate atât în cursul deplasării capului, cât și pe toată durata menținerii poziției.

Senzația mișcării este provocată prin modificarea frecvenței descărcărilor influxurilor nervoase, în sensul creșterii ei la excitare și scăderii acesteia la inhibiție, în repaus activitatea electrică spontană a fibrelor nervoase din ambele vestibule devenind stabilă.

Stimulul cel mai eficace care determină un ritm maxim de impulsuri în fibra nervoasă este cel care provoacă o depărtare a otolitelor de maculă; în timp ce apropierea (căderea) lor de maculă (direcția vectorului gravitațional în poziție normală) este însoțită, din contră, de o activitate minimală spontană.

Particularitățile consemnate privind modularea în frecvență a informației vestibulare, legată de variațiile poziționale și de vitezele de deplasare a capului, reflectă rolul deosebit de important al analizatorului vestibular în coordonarea activității posturale și de echilibru. În acest sens, aparatul vestibular oferă informații adecvate care permit, pe de o parte, o adaptare reflexă a poziției trunchiului și membrelor față de cea a capului și, pe de alta, menținerea atitudinii normale a capului și corpului cu ajutorul reflexelor de redresare statice și statokinetice, cu rol deosebit în stațiunea bipedă, echilibru și orientare a organismului față de coordonatele spațiale ale mediului său de viață.

19.8. ANALIZATORUL ACUSTIC

Rolul fiziologic al analizatorului acustic este acela de captare a undelor sonore din mediul ambiant, de a le recepționa și codifica în impulsuri nervoase, care, ajunse la scoarța cerebrală, vor crea senzația auditivă. În timp ce la animal senzația auditivă este legată de orientarea în spațiu, de semnalizarea hranei sau a pericolelor, la om senzația auditivă are o deosebită importanță pentru apariția limbajului articulat.

Analizatorul acustic ne informează asupra calităților sunetului (înălțime, intensitate, tonalitate), asupra direcției din care se propagă sau asupra distanței dintre subiect și sursa sonoră. Împreună cu analizatorii vestibular, vizual și cutanat, analizatorul acustic ia parte la menținerea echilibrului, la păstrarea poziției corpului și capului în spațiu.

Excitantul fiziologic al analizatorului auditiv este sunetul. Sunetele sunt vibrații ondulatorii transmise printr-un mediu elastic (aer) până la ureche, care le captează, le recepționează, le codifică în impuls nervos și le conduce spre cortexul auditiv – locul de formare a senzațiilor auditive.

Excitațiile sonore, pentru a putea fi percepute, trebuie să aibă o frecvență cuprinsă între 16–20 000 Hz și o intensitate de 1 decibel. Totalitatea sunetelor capabile să producă senzația de auz poartă numele de câmp auditiv, ale cărui limite se reduc după vârsta de 30–40 de ani.

Analizatorul auditiv este astfel construit, încât cuprinde o primă parte ce asigură transmisia mecanică a vibrațiilor sonore în urechea externă, în urechea medie și mai puțin în cea internă. A doua parte a analizatorului este reprezentată de dispozitivul neuro-senzorial ce asigură transformarea mesajului sonor (mecanic) în potențial bioelectric. Ca la orice analizator, și aici întâlnim segmentul intermediar sau de conducere, constituit din nuclei și fibre nervoase ce asigură transmiterea impulsului sonor până la zona centrală corticală – corespunzătoare primei circumvoluțiuni temporale.

19.8.1. SISTEMUL DE CAPTARE ȘI TRANSMISIE

Sistemul de captare și transmisie include pavilionul urechii, conductul auditiv extern, timpanul, lanțul de oscioare, membrana ferestrei ovale, perilimfa.

Pavilionul urechii captează undele sonore, dirijându-le spre conductul auditiv extern și, de aici, spre timpan. Prin reflex auditivo-cefalogir, omul și animalul își orientează capul spre sursa sonoră, captând mai bine vibrațiile. Sunetele captate de către pavilion ajung în conductul auditiv extern – tubul fonic, care nu absoarbe undele sonore, ci le reflectă și le amplifică ușor, focalizându-le.

Timpanul este primul obstacol în calea undelor sonore, are o consistență elastică și funcționează ca membrana unui microfon sub presiune, încât integritatea sa anatomică constituie o condiție importantă pentru rolul său în transmisie. Timpanul are proprietatea de a vibra la orice fel de frecvență, adică este periodic. Această calitate a timpanului opusă rezonanței face ca orice undă să-l pună în vibrație, iar încetarea bruscă a sunetului să-i oprească vibrarea. Iată de ce perforațiile membranei timpanice afectează transmisia sunetelor spre urechea medie și, de aici, spre cea internă. Timpanul va avea o vibrație perfectă atunci când se egalizează presiunea atmosferică pe cele două fețe ale sale, ceea ce se datorește comunicării urechii medii cu cavitățile mastoidiene dar și cu faringele, prin trompa lui Eustachio, în special în momentul deglutiției.

Oscilațiile timpanului produc unda mecanică sonoră care va fi preluată de lanțul de oscioare din urechea medie. Preluată de ciocan, unda ajunge apoi la nicovală și, de aici, la scăriță, ca apoi membrana ferestrei ovale să vibreze și să transmită perilimfei undele mecanice auditive. În funcție de intensitatea undei mecanice, ciocanul și scărița, prin mușchii ce le realizează mobilizarea, vor amplifica sau vor reduce intensitatea undei, deci urechea medie are funcția de a se acomoda față de intensitățile externe. Dacă excitantul auditiv depășește 80 dB, nucleii acustici bulbari conectează nucleul facialului, care va realiza pe cale reflexă contracția mușchiului scăriței. Prin acest proces se protejează receptorul auditiv, blocându-se lanțul de oscioare și reducând intensitatea sunetului. Acest răspuns reflex de contracție a mușchiului scăriței, ca și a mușchiului tensor al timpanului se realizează după o latență de 40 ms. Dacă mușchiul scăriței este hipoton sau dacă se secționează experimental la animalul expus în ambianță cu zgomote prea puternice, animalul va surzi.

Suprafața timpanului este de aproximativ 5,5 mm^2, iar a ferestrei ovale de 3,2 mm^2. Raportul dintre suprafața membranei timpanice și a ferestrei ovale este de 13/1, încât vibrația timpanului și mobilizarea basculantă a oscioarelor vor produce o presiune de 22 de ori mai mare la nivelul membranei ferestrei ovale și, deci, a lichidului din cohlee, față de fereastra timpanică. Dacă se limitează mișcările oscioarelor prin apariția aderențelor fibroase între ele, în cursul anumitor afecțiuni inflamatorii ale urechii medii, sau dacă apare sclerozarea membranei ferestrei ovale, se vor semnala alterări semnificative ale auzului. Aceeași reducere a acuității acustice poate apărea dacă lipsește timpanul sau lanțul de oscioare, când unda vibratorie se poate transmite direct prin aerul din urechea medie la membrana ferestrei ovale.

Toate formațiunile anatomice enumerate vor adapta amplitudinea stimulului sonor pentru o captare cât mai bună la nivelul receptorului din urechea internă. Transmisia vibrațiilor sonore se poate realiza pe calea aerică descrisă, sau pe cale directă, prin intermediul oaselor cutiei craniene. În cazul transmisiei aerice, timpanul transformă vibrația sonoră în undă mecanică, a cărei intensitate o va modula lanțul de oscioare și apoi o va trimite prin fereastra ovală către urechea internă.

În transmisia osoasă, mai puțin fidelă pentru calitățile sunetului, este absolut necesar contactul sursei sonore cu oasele craniului, în special cu mastoida sau osul frontal.

19.8.2. SISTEMUL DE TRADUCERE

Sistemul de traducere este reprezentat de urechea internă, care conține atât aparatul acustic, cât și cel vestibular.

Aparatul acustic este reprezentat de cohlee sau melc. Cohleea este un tub conic, cu originea în vestibul, răsucit în jurul columelei de două ori și jumătate. Prezența la nivelul său a lamei osoase, a membranei bazilare și a membranei Reissner împarte cohleea în trei compartimente distincte:

a) rampa vestibulară, ce comunică cu vestibulul;
b) rampa timpanică, ce comunică cu urechea medie prin fereastra rotundă;
c) rampa cohleară sau medie, prezentă între primele două și melcul osos.

Rampa vestibulară și *cea medie* sunt separate prin membrana vestibulară Reissner, iar *rampa timpanului* de *cea medie* prin membrana bazilară (fig. 19.24).

Rampa timpanică comunică cu cea *vestibulară* prin helicotremă, orificiu aflat la vârful melcului, ambele conținând un lichid asemănător la compoziție cu cel extracelular (bogat în Na^+), în timp ce rampa medie conține un lichid asemănător lichidului intracelular (bogat în K^+).

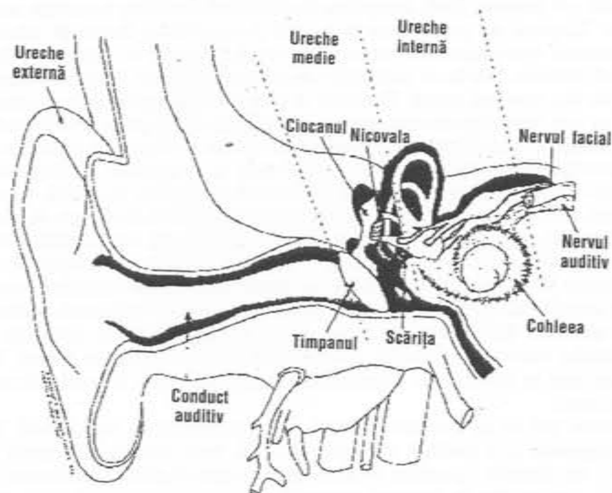


Fig. 19.24. Structura cohleei.

Vibrația sonoră ajunge în rampa vestibulară prin fereastra ovală și, de aici, se propagă în rampa medie, crescând ușor presiunea lichidului și producând bombarea membranei ferestrei rotunde. Dacă mișcările scăriței sunt foarte slabe, lichidul din rampa vestibulară este împins prin helicotremă în cea timpanică, producând din nou o bombare către în afară a ferestrei rotunde.

În acest fel va avea loc și vibrația diferențiată a membranei bazilare în funcție de frecvența sunetului. Pentru frecvențele înalte, membrana bazilară va vibra la bază, iar pentru cele joase, la vârf. Frecvențele intermediare activează membrana bazilară între cele două extremități.

Celulele receptoare aflate pe această membrană vor fi și ele stimulate diferențiat, generând diverse impulsuri nervoase ce se vor transmite spre cortex.

Organul Corti reprezintă adevăratul organ receptor auditiv care transformă vibrațiile membranei bazilare în influx nervos. Se află dispus pe membrana bazilară în toată lungimea melcului și este format din celule receptoare și din celule de susținere cu diferite forme.

Celulele receptoare sunt aranjate într-un strat intern și altul extern, primul conținând doar un singur rând de celule, iar cel de-al doilea, 3–4 rânduri.

Celulele stratului intern se găsesc în număr de aproape 3 500, având un diametru de 12 μm, iar cele externe, în număr aproximativ de 20 000, cu diametru doar de 8 μm. În partea apicală, celulele receptoare auditive prezintă cili, care vin în contact pe toată lungimea organului Corti cu membrana tectoria, ce se prezintă ca o masă rigidă, gelatinoasă, în care se inclavează acești cili.

Celulele receptoare din organul Corti sunt mecanoreceptori ciliați, care vor transmite potențialul receptor dendritelor celulelor din ganglionul Corti, aranjate în spirală, la baza celulelor receptoare. Aceste dendrite transformă potențialul receptor în potențial generator, ce se va propaga pe calea segmentului intermediar auditiv, până la zona centrală a cortexului temporal (fig. 19.25), în vederea formării senzației de auz.

Ramurile nervoase ce constituie nervul auditiv au și ele o organizare spațială, încât fibrele dintr-o anumită zonă a membranei bazilare ajung într-o anumită zonă a nucleilor cohleari din trunchi.

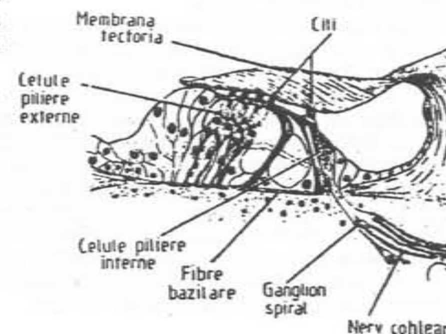


Fig. 19.25. Organul Corti.

Înregistrând semnalele electrice din tracturile auditive și din receptorii auditivi de pe cortex, s-a putut observa că anumite frecvențe sonore activează anumiți neuroni corticali.

Frecvențele joase sunt, probabil, mai bine discriminate, pentru că distrugerea jumătății apicale a cohleei, unde se află membrana bazilară, impresionată de frecvențe joase, va duce la detectarea normală a sunetelor, dar frecvențele joase vor fi mult mai puțin deosebite de cele înalte. Când amplitudinea vibrațiilor membranei bazilare este mai mare, celulele receptoare auditive vor fi mai puternic activate și vor produce excitații cu ritm mai crescut în terminațiile dendritice de la baza lor, după cum poate să apară și sumarea spațială a impulsurilor. Când membrana bazilară bombează spre rampa vestibulară, celulele auditive se deplasează și numărul potențialelor de acțiune din nervii acustici va crește.

Când membrana bazilară are mișcare inversă, celulele receptoare sunt hiperpolarizate și, ca urmare, se reduc potențialele de acțiune din fibrele acustice.

Rampa medie conține endolimfă, spre deosebire de cea vestibulară și de cea timpanică, care conțin perilimfă și care comunică cu spațiul subarahnoidian al creierului în special la copiii mici, încât perilimfa are compoziția identică cu a lichidului cefalorahidian.

Endolimfa este total deosebită de perilimfă, fiind (probabil) secretată de stria vascularis, aparținând pereților rampei medii. Endolimfa conține mari cantități de K^+ și foarte puțin Na^+, exact invers ca perilimfa. Între endolimfă și perilimfă există permanent un potențial electric de 80 mV, cu pozitivitatea în interiorul rampei medii și cu negativitatea în afara ei. Este vorba de potențialul endocohlear menținut prin secreția permanentă în endolimfă a K^+ de către stria vascularis.

19.8.3. SISTEMUL DE CONDUCERE

Celulele receptoare auditive vor transmite diferențiat impulsul auditiv, după cum sunt aranjate în stratul intern sau în cel extern. Cele interne transmit separat impulsul către o fibră senzitivă, iar cele externe, în ansamblu, sunt conectate cu o fibră senzitivă, încât se explică de ce majoritatea fibrelor nervului acustic primesc informații în special de la celulele receptoare interne.

Neuronii ganglionului Corti, constituind protoneuronul căii acustice, sunt bipolari, dendritele lor înconjurând celulele receptoare din organul Corti, iar axonii, prin unire, formează ramura acustică a perechii a VIII-a de nervi cranieni. Pe această cale, mesajul sonor ajunge la deutoneuronul căii acustice, reprezentat de nucleul cohlear ventral bulbar, de unde vor pleca fibre în două direcții:

- unele fibre formează corpul trapezoid și vor ajunge în oliva pontină homolaterală (1/3 din fibre) și la cea heterolaterală (2/3 din fibre). O parte din aceste fibre, fără sinapsă, pătrund în lemniscul lateral, urcând spre corpul geniculat median din metatalamus, dar trimițând și colaterale de releu spre tuberculii cvadrigemeni inferiori. Corpul geniculat median reprezintă al treilea neuron al căii acustice, după care fibrele se proiectează în prima circumvoluție temporală;
- alte fibre, după sinapsă în nucleul acustic ventral, ajung în cel dorsal, după care, sub numele de striuri acustice, vor urca homolateral, făcând releu cu diferiți nuclei ai formațiunii reticulate mezencefalo-diencefalice (contribuind, astfel, și la procesul de trezire corticală) sau, cu fibrele descendente ale formațiunii reticulate, ajung la motoneuronii medulari.

De la calea acustică pornesc colaterale şi spre cerebel, fie direct din nucleii auditivi, din coliculii cvadrigemeni inferiori, de la substanţa reticulată a trunchiului sau chiar de la cortexul auditiv, încât, în cazul unui zgomot neprevăzut, brusc, se poate activa şi vermisul cerebelos. În funcţie de frecvenţa sunetului, se vor activa diverse zone ale nucleilor cohleari. Astfel, în nucleul cohlear dorsal, frecvenţele înalte sunt reprezentate pe linia mediană, iar cele joase în părţile laterale, orientare spaţială care se întâlneşte şi în cortexul auditiv. În drumul lor spre cortex, fibrele căii acustice trimit colaterale şi nucleilor nervilor cranieni VI şi VII.

19.8.4. SEGMENTUL CENTRAL

Proiectarea căilor auditive se face în special în cortexul temporal – girusul temporal superior, mai puţin în cortexul insular şi chiar în părţile laterale ale operculului parietal, încât cortexul auditiv este reprezentat de ariile 41, 42 şi 22 Brodmann (fig. 19.26).

Aria auditivă primară este excitată direct prin proiecţiile din corpul geniculat median, iar ariile auditive de asociaţie primesc impulsul de la ariile primare şi de la proiecţiile talamice – corpul geniculat median.

Aria temporală superioară răspunde diferenţiat la frecvenţele sonore. S-a putut observa la maimuţă că zona posterioară a girusului temporal superior răspunde la frecvenţe înalte, în timp ce zona sa anterioară răspunde la frecvenţe joase.

Neuronii cortexului auditiv de asociaţie nu răspund la toate frecvenţele sonore, ele având posibilitatea să aprecieze frecvenţa sunetelor cu informaţiile din alte zone senzoriale corticale; aria auditivă de asociaţie din lobul parietal asociază informaţia auditivă cu cea somestezică.

Dacă se distruge complet şi bilateral cortexul auditiv, animalul detectează sunetele şi are o reacţie la acestea, dar nu mai poate discrimina înălţimea, frecvenţa şi natura lor. Cortexul auditiv are, de asemenea, un rol deosebit în diferenţierea tonală a sunetelor.

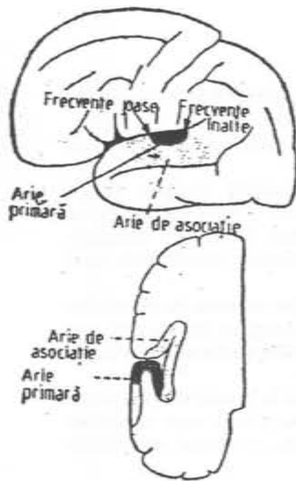


Fig. 19.26. Proiecţia corticală a sensibilităţii auditive.

Dacă la om se distrug ariile de asociaţie auditive, în timp ce aria primară se păstrează, va exista posibilitatea diferenţierii tonalităţii sunetului şi se vor interpreta simplist calităţile acestuia, dar nu se va putea înţelege semnificaţia sunetului, cum ar fi semnificaţia cuvântului rostit.

Distrugerea bilaterală a cortexului auditiv nu permite aprecierea direcţiei din care vine sunetul. Direcţia sunetului se poate aprecia datorită diferenţei de timp cu care ajunge sunetul la o ureche faţă de cealaltă, cât şi a diferenţei de intensitate a sunetului în cele două urechi aflate la distanţă inegală de sursa sonoră. Mişcările de rotaţie a capului ajută, de asemenea, la analiza vizuală spaţială şi la verificarea direcţiei din care vine sunetul.

În momentul în care un sunet parcurge conductul auditiv extern şi ajunge la elementele receptoare din urechea internă, va realiza un potenţial de acţiune ce se va transmite neuronilor din zona mediană a nucleului olivar superior controlateral, dar, în acelaşi timp, va inhiba pentru foarte puţin timp şi neuronii nucleului olivar superior ipsilateral (fracţiuni de milisecunde).

Detectarea direcţiei sunetului se realizează la nivelul nucleilor olivari superiori, dar se perfectează în cortexul auditiv, care va „indica" direcţia sunetului în funcţie de zona care este excitată maximal.

Scoarţa cerebrală auditivă trimite eferenţe spre cohlee, trecând prin nucleul olivar superior până la organul Corti (fibre retrograde). Aceste fibre cortico-cohleare sunt inhibitoare. Stimularea directă a

unor puncte din nucleii olivari va inhiba arii corespunzătoare ale organului Corti, reducându-i sensibilitatea cu 15–20 dB. Subiectul îşi poate îndrepta atenţia spre un sunet cu o anumită calitate acustică, în timp ce le respinge pe cele cu o altă calitate; este exemplul unui instrumentist care face parte dintr-o orchestră simfonică şi care rămâne atent doar la anumite sunete muzicale, iar pe altele nici nu le aude.

19.8.5. CARACTERISTICILE EXCITANTULUI SONOR

Pentru ca urechea omului să deosebească sunetele între ele, apreciază *intensitatea, timbrul* şi *tonalitatea* lor. Cu cât amplitudinea vibraţiilor este mai mare, cu atât intensitatea sunetului creşte. Intensitatea sunetului (presiunea sonoră) depinde şi de mediul prin care acesta se transmite. Astfel, viteza de transmitere a sunetelor prin aer este de 340 m/s, în timp ce mediile mai dense (medii lichide, solide) transmit sunetul cu o viteză mult mai mare. Undele sonore se propagă longitudinal şi pot fi reflectate când întâlnesc un mediu extrem de dens, realizând ecoul.

Tonul sunetelor reprezintă numărul de vibraţii pe secundă, exprimându-se în cicli/s sau în Hz. Tonul defineşte şi înălţimea sunetului.

Timbrul caracterizează totalul armonicelor supraadăugate sunetului de fond, permiţând deosebirea între două sunete de aceeaşi tonalitate şi intensitate. Permite aprecierea materialului din care este confecţionat obiectul emiţător, făcându-se deosebirea ca nuanţă a două sau mai multe sunete emise de instrumente diferite, cu aceeaşi tonalitate şi intensitate. Un sunet, din punct de vedere al timbrului, poate fi grav sau înalt, după cum armonicele sunt în număr mai mare sau mai mic.

Pragul audiţiei: valoarea cea mai mică a intensităţii unui sunet care se percepe de către ureche poartă numele de prag de audiţie, sau prag sonor. Acesta variază în funcţie de capacitatea individuală de percepţie şi de antrenamentul persoanei respective. Urechea umană percepe cel mai bine sunetele a căror tonalitate este cuprinsă între 1 024–4 096 Hz, cu sensibilitate maximă pentru sunetul cu frecvenţa de 2 048 Hz. Cu cât intensitatea sunetului creşte, cu atât sunetul se va percepe mai intens. Domeniul vorbirii cuprinde sunete între 2 000–4 000 Hz. Percepţia nivelului de intensitate (presiune sonoră) se exprimă, din punct de vedere cantitativ, în „foni" sau „soni". Pentru o persoană adultă cu auzul bun, pragul auditiv mediu se situează la 4 foni. Dacă va creşte prea mult intensitatea unui sunet, apare senzaţia de durere, corespunzătoare la 130 de foni.

Sunetele prea intense pot produce la nivelul analizatorului auditiv serioase leziuni, care pot duce, în ultimă instanţă, la pierderea auzului (surditate). Dacă locul de muncă impune totuşi un mediu cu sunete prea intense, se vor folosi antifoane, pentru a proteja urechea.

Frecvenţa este un parametru important al sunetului. Adultul sănătos percepe frecvenţe între 16–20 000 Hz, cele superioare acestor valori reprezentând ultrasunetele, iar cele sub 16 Hz – infrasunetele. Ambele categorii nu sunt percepute de urechea umană. Persoanele în vârstă au câmpul auditiv mai redus, percepând sunete cuprinse doar între 50–8 000 Hz.

Pragul auzului se determină corect prin audiometrie, folosind audiometre radioelectrice. Percepţia frecvenţei unor sunete se bazează pe date subiective, persoanele investigate recunoscând frecvenţe variabile exprimate în Hz, omul şi animalele superioare putând percepe şi o diferenţă de frecvenţă de 0,3 Hz. Bolnavii surzi au pragul de auz ridicat, adică pentru a auzi au nevoie de o intensitate sonoră mai ridicată, comparativ cu persoana ce aude normal (fig. 19.27).

Din punct de vedere al intensităţii sunetului, trebuie urmăriţi doi parametri, şi anume: pragul auditiv şi pragul senzaţiei.

Pragul auditiv este intensitatea minimă a unui sunet pentru a produce senzaţia de auz. Cel mai slab sunet perceput de urechea umană este dat de o vibraţie de presiune de aproximativ 1/20 000 barii (barie – unitate de presiune egală cu o milionime de atmosferă sau cu o dină/cm^2 sau cu o forţă de 1/12 000 dine/cm^2).

Acest sunet ar fi de aproximativ 3 000 cicli/s. Pragul auditiv variază în funcţie de frecvenţa vibraţiei, crescând pe măsură ce frecvenţa undelor sonore se apropie de limita inferioară (10 Hz) şi de cea superioară (20 000 Hz). Deci, ca un sunet să poată fi perceput, trebuie să aibă o intensitate de 100 de barii pentru frecvenţa maximă de 20 000 Hz.

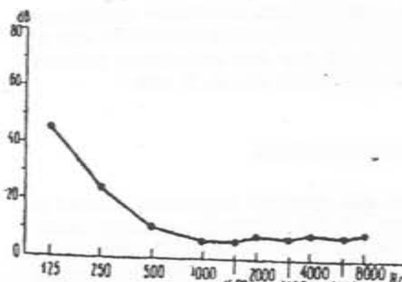


Fig. 19.27. Audiograma normală.

În practică, măsurarea intensității sunetelor se realizează cu ajutorul unei unități numite bel — după numele inventatorului telefonului, Graham Bell. A 10-a parte din bel se numește decibel (dB). Belul este o valoare arbitrară, reprezentând logaritmul raportului dintre intensitatea sunetului studiat și cea a unui sunet standard. Intensitatea standard o alege exploratorul, fiind cea mai mică intensitate a unui sunet perceput într-o cameră perfect izolată fonic.

Pragul auditiv măsurat în decibeli este zero, știind că urechea omului percepe sunete cu intensitatea între 0 și 140 dB. Vocea șoptită are 20 dB, în conversație 80 dB, iar zgomotul unui motor de avion are intensitatea de 120 dB. Sunetele ce au intensitatea peste 140 dB alterează organul Corti.

Pragul senzației reprezintă intensitatea sunetului la care senzația auditivă este înlocuită printr-o senzație tactilă sau de presiune. În acest fel, frecvențele joase sunt mai mult simțite decât auzite, pentru că sunt percepute și de către receptorii de presiune și de către organul Corti. Pragul maxim al senzației este cuprins între 250–1 000 Hz și cel minim spre 20 000 Hz.

19.8.6. ROLUL URECHII MEDII

Datorită prezenței timpanului și a oscioarelor, ce realizează un ansamblu mecanic complex, urechea medie are posibilitatea să nu modifice frecvența și sensul sunetului, nepermițând pierderea energiei undelor sonore. Datorită sistemului timpan-oscioare, se realizează modificarea energiei sonore incidente prin fenomene mecanice, la nivelul lanțului osicular, în sensul diminuării sau amplificării sale, cu participarea contracției mușchilor scăriței sau ciocănașului. Mușchiul ciocanului este tensor al timpanului, prezentând o sensibilitate deosebită la oscilațiile acestuia. Vibrația membranei timpanice realizează excitarea receptorilor fusali ai mușchiului ciocănașului care, pe cale reflexă trigeminală, vor limita oscilația membranei timpanice. Mușchiul scăriței, inervat de facial, limitează deplasarea acesteia.

Când excitația sonoră este prea intensă pentru urechea internă, prin nervul acustic se transmit influxuri excitatoare către punte pentru nucleul facialului, care va realiza, prin contracția mușchiului scăriței, diminuarea intensității sonore. Acest reflex se declanșează atunci când sunetul depășește 80 dB, constituind un mijloc de protejare a urechii interne și a formațiunilor auditive centrale. Raportul dintre suprafața activă a timpanului și cea a ferestrei rotunde este foarte mare (17/1), încât și amplificarea sonoră este explicabilă.

19.8.7. ROLUL URECHII INTERNE

Energia sonoră preluată de scăriță este transmisă, prin intermediul ferestrei ovale, perilimfei din rampa vestibulară. Lichidele fiind incompresibile, deviația scăriței spre urechea internă, în mișcarea sa de dute-vino, produce bombarea membranei ferestrei rotunde în sens invers, deoarece, prin helicotremă, vibrația va fi apoi transmisă și perilimfei din rampa timpanică. S-a observat, de asemenea, că unda sonoră se amplifică progresiv, pe măsură ce se îndepărtează de fereastra ovală.

Pentru sunetele înalte, unda sonoră va avea amplitudinea maximă în regiunea bazei melcului membranos, iar pentru sunetele joase, în zona vârfului acestuia.

Undele sonore ajunse în perilimfă vor pune în vibrație membrana bazilară, iar cilii celulelor senzoriale auditive vor suferi comprimări sau întinderi, în funcție de amplitudinea și frecvența undelor sonore

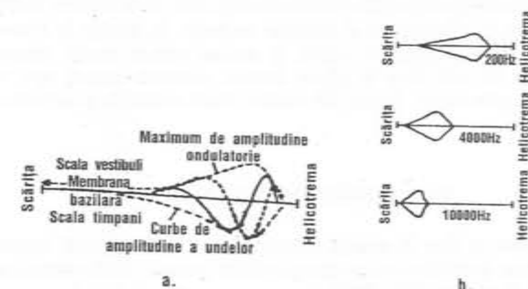


Fig. 19.28. a: Vibrarea maximă a membranei bazilare la diferite frecvențe sonore, *b:* Progresia undei sonore în canalul endolimfatic.

propagate prin perilimfă. În cazul ajungerii succesive a sunetelor în urechea medie, scărița, fiind solicitată permanent, va favoriza apariția unei serii de unde ce va pune în vibrație întreg tubul endolimfatic (rampa vestibulară, rampa medie, rampa timpanică). Aceste unde care apar se numesc „unde migratoare". Rigiditatea membranei bazilare scade de la bază către helicotremă, fiind și mai lată spre vârful melcului membranos, încât amplitudinea oscilațiilor în această zonă este mai mare decât la bază. Spre vârful melcului, unda de propagare va avea un maximum ondulatoriu, ce se va manifesta în diverse puncte ale membranei bazilare, în funcție de frecvența sunetului (sonorizarea cu frecvență joasă va avea un maximum ondulator spre vârful nucleului) (fig. 19.28).

Celulele senzoriale vor fi excitate în zona de maximum ondulatoriu a membranei bazilare, încât se înțelege de ce fiecare frecvență va excita alte celule senzoriale.

19.8.8. ROLUL SISTEMULUI DE CONDUCERE

Procesul prin care energia fizică, reprezentată prin undele sonore, este transformată în influx nervos de către dendritele neuronilor ce alcătuiesc organul Corti, este mai puțin cunoscut.

Variațiile de potențial electric care iau naștere în nervul cohlear în timpul stimulării receptorului de către undele sonore se numesc potențiale microfonice cohleare.

Unii cercetători admit că în cohlee ar avea loc o „analiză" a sunetelor conform teoriei piezoelectrice, după care, vibrația unei fibre din membrana bazilară ar exercita o serie de presiuni și depresiuni mecanice asupra celulelor corespunzătoare, care le-ar transforma în energie electrică. Fenomenul s-ar asemăna cu producerea unui potențial piezoelectric consecutiv manifestării unei presiuni mecanice pe un cristal de cuarț.

În nervul acustic se nasc potențiale microfonice, care s-ar datora modificărilor sincrone ale câmpurilor electrostatice cohleare, ca urmare a variației permeabilității membranei celulare receptoare față de ionii monovalenți în momentul comprimării cililor, ce ar produce schimbări în structura moleculară a unităților labile ale membranelor și, deci, modificarea permeabilității pentru ionii de Na^+ și K^+.

Potențialul receptor sau microfonic determină eliberarea mediatorului chimic la nivelul sinapsei dintre polul bazal al celulei și dendritele primului neuron al căii acustice (ganglionul Corti), care va realiza potențialele de acțiune ce se vor transmite separat prin fibrele nervului acustic, în funcție de celulele receptoare active.

Fiecare fibră a nervului acustic provine dintr-un domeniu strict delimitat al cohleei, de la o singură celulă ciliată internă sau de la cele 3–4 celule ciliate externe corespunzătoare.

Cohleea este sensibilă la diverse frecvenţe în diferitele sale zone, aşa că fiecare fibră nervoasă poate fi maxim excitată de către o anumită frecvenţă.

Dacă sunetul conţine frecvenţe diferite, sunt excitate mai multe grupuri de fibre nervoase, iar atunci când conţine o singură frecvenţă, doar anumite fibre vor conduce potenţial microfonic spre etajele superioare. Dacă sunetul are o frecvenţă foarte mare, pot fi recrutate şi fibrele nervoase vecine celei ce conduce frecvenţa corespunzătoare; este, deci, o excitare simultană a mai multor grupe de fibre nervoase.

Producerea influxului nervos se bazează pe două legi, şi anume:

- legea „totul sau nimic", conform căreia influxul nervos apare la un anumit prag de excitaţie şi nu variază în amplitudine sau durată, indiferent dacă creşte intensitatea excitantului;
- legea „perioadei refractare", după care influxul nervos este urmat de o perioadă refractară de 1/1 000 s. Înseamnă că până la frecvenţa de 1 000 Hz există un răspuns automat al unor fibre specializate pentru frecvenţele respective, iar peste această frecvenţă transmisia se face global, încât la nivelul scoarţei cerebrale sunetul va fi înregistrat cu toate caracteristicile sale.

Procesul de integrare auditivă şi de integrare a limbajului se realizează cu intervenţia mai multor mecanisme neuro-fiziologice, printre care amintim: atenţia, memorizarea, condiţionarea, obişnuinţa.

Dacă cohleea recunoaşte caracterul stimulului sonor, scoarţa cerebrală diferenţiază sunetele, presupunând o condiţionare anterioară şi o memorizare separată a acestora.

Integrarea auditivă de la nivelul cortexului va permite obţinerea calităţii de simbol a mesajului sonor, care va deveni o noţiune abstractă şi va putea fi estimat prin cuvânt. Acest proces este specific omului, care va înţelege o multitudine de mesaje sonore simbolice (cuvinte) ce vor compune limbajul. Cu ajutorul analizatorului auditiv, omul îşi perfecţionează limbajul în mod continuu pe parcursul întregii sale vieţi, bineînţeles cu participarea şi a altor procese complexe intelectuale.

Orientarea corectă acustică în spaţiu se realizează numai în cazul unui auz integru bilateral, mai ales că audiţia biauriculară creează şi un confort superior faţă de cea monoauriculară. În audiţia biauriculară, scade pragul de intensitate sonoră, iar localizarea sursei sonore se realizează şi prin mişcările capului.

19.8.9. ADAPTAREA ŞI OBOSEALA AUZULUI

Cu cât un sunet va acţiona asupra urechii umane cu o anumită intensitate şi o anumită durată, cu atât sensibilitatea urechii se va reduce, după cum are şi posibilitatea să crească, în condiţiile unui microclimat lipsit de excitaţii sonore. Este vorba de o adaptare a sensibilităţii acustice la diferite ambianţe sonore. Dacă excitantul sonor are o intensitate şi o durată obositoare, apar modificări degenerative la nivelul organului Corti şi al neuronilor din ganglionul Corti, care vor duce la scăderea auzului sau la surditate. Excitarea sonoră îndelungată realizează modificări psiho-afective, stare generală alterată, modificări de excitabilitate a sistemului nervos vegetativ şi a celui neuro-muscular, după cum cercetări mai recente au pus în evidenţă reducerea acuităţii vizuale cu peste 20% la persoanele ce lucrează timp îndelungat în condiţii de zgomot obositor.

Surditatea este o infirmitate gravă, producând pierderea completă sau parţială a auzului.

După locul afectării funcţiei analizatorului acustic, se deosebesc mai multe tipuri de surditate:

- surditatea de transmisie, când este afectată urechea medie sau conductul auditiv extern;
- surditatea de percepţie, când apar leziuni la nivelul urechii interne sau al căii nervoase acustice;
- surditatea mixtă, când sunt afectate atât dispozitivele de transmisie, cât şi cele de percepţie.

La copil, surditatea are mari implicaţii pentru dezvoltarea psihică ulterioară şi, bineînţeles, pentru vorbire. Surditatea de percepţie ereditară reprezintă 20–30% din surditatea copiilor. Cea câştigată se poate datora traumatismului obstetrical cu anoxia organului Corti, ca şi în cazul icterului nuclear din incompatibilitatea de Rh.

Meningitele pot crea 4–9% din surditate la copil, la fel ca şi infecţia cu anumite virusuri neurotrope (oreion).

Există, de asemenea, şi medicamente care afectează grav şi ireversibil auzul, cum ar fi unele antibiotice, ca streptomicina, neomicina, kanamicina – ceea ce impune mare prudenţă în utilizarea lor în special la copii.

Surditatea de transmisie la copil apare, de obicei, unilateral, prin afecţiuni acute ale conductului auditiv extern sau inflamaţii ale urechii medii, cât şi în cazul unor malformaţii ale urechii externe sau mijlocii.

Toţi copiii surzi vor fi protezaţi – proteza auditivă fiind un amplificator care are drept scop restaurarea funcţiei auditive cât mai apropiată de cea normală. După explorarea corectă şi completă a auzului, se va proteza urechea cea mai bună; la ora actuală, se experimentează implantarea unor electrozi direct în rampa timpanică, iar prin intermediul lichidelor cohleare să se poată stimula fibrele nervului acustic, specific pentru fiecare bandă sonoră.

Există şi situaţii în care bolnavul percepe o serie de sunete (acufene) fără ca acestea să fie determinate de excitanţi sonori reali, fenomen care apare în unele afecţiuni ce irită dispozitivul auditiv receptor, calea de transmisie sau segmentul său central.

19.9. ANALIZATORUL VIZUAL

Vederea reprezintă un proces complex de reflectare obiectivă a lumii, cu participarea unor formaţiuni nervoase extrem de specializate.

Dacă la naştere vederea se realizează total imperfect, cu participarea unor elemente funcţionale „primitive", postnatal acestea se perfectează morfologic şi funcţional, permiţând funcţionarea întregului sistem implicat în vedere cu maximum de capacitate. În jurul vârstei de 6 ani se consideră că dispozitivul vizual este aproape perfect, după care, cu înaintarea în vârstă, capacitatea vizuală se reduce. Este cel mai perfecţionat analizator, cel care menţine starea de veghe a scoarţei cerebrale într-o măsură mult mai mare decât restul analizatorilor.

19.9.1. PARTICULARITĂŢI MORFO-FUNCŢIONALE

Pentru ca retina să primească radiaţiile luminoase în bune condiţii şi să se poată realiza imaginea obiectelor pe retină, este necesară transparenţa perfectă a corneei, cristalinului, umorii apoase şi corpului vitros.

Din punct de vedere optic, corneea prezintă o zonă centrală uşor deplasată în jos şi intern, cu un diametru de 3–4 mm, cu proprietăţi optice mai bune decât zona periferică. Razele luminoase ce ajung pe cornee vor fi reflectate şi refractate.

Corneea joacă rolul unei lentile convergente, constituind elementul principal al dioptrului ochiului, ştiind că pentru faţa sa anterioară refracţia corespunde la 47 de dioptrii şi la –5 dioptrii pentru faţa posterioară, încât rezultanta refracţiei corneene este de 42 de dioptrii. Corneea prezintă un astigmatism fiziologic de 0,75 dioptrii.

Pentru tot spectrul vizibil, corneea este transparentă şi transmite lungimi de undă cuprinse între 300 nm (ultraviolet) şi 2 500 nm (infraroşu).

Transparenţa corneei apare abia în luna a IV-a a vieţii fetale şi devine maximă spre sfârşitul lunii a VI-a. După moarte, corneea îşi pierde transparenţa, motiv pentru care se prelevează în primele 7 ore post-mortem, în vederea transplantării.

Transparenţa este influenţată de hidratarea corneei, conţinutul în apă fiind de peste 78%; în hiperhidratare, corneea devine opacă.

Sensibilitatea tactilă termică şi dureroasă a corneei este deosebit de mare, pragul său de sensibilitate descrescând din zona centrală spre periferie.

De la nivelul corneei pleacă o serie de reflexe, printre care reflexul corneo-palpebral (reflexul de clipire), reflexul iridoconstrictor, reflexul de lăcrimare, diverse reflexe vasodilatatoare.

În cornee lipsesc vasele sanguine şi limfatice, iar nutriţia se realizează prin imbibiţie din secreţia lacrimală şi, în special, din umoarea apoasă, care, având Na^+ în concentraţie mare, atrage apa din cornee.

Secționarea nervului V la iepure produce keratită (Magedie, 1922), probabil distrugându-se fibrele nervoase trofice pentru cornee, cât și imposibilitatea efectuării corecte a clipirii, apărând uscarea și ulcerația corneei prin lipsa secreției lacrimale.

Cristalinul este o lentilă biconvexă, transparentă, învelită într-o capsulă numită cristaloidă. Masa transparentă a cristalinului conține atât fibre, cât și o substanță amorfă interfibrilară.

Cristaloida anterioară, în contact cu umoarea apoasă, are o grosime de 10–15 μm, în timp ce cristaloida posterioară, în raport cu corpul vitros, are grosimea doar de 5–7 μm, fiind foarte elastică și amorfă.

Fibrele cristalinului sunt aranjate concentric, iar diametrul unei fibre nu depășește 10–15 μm și grosimea de 3–5 μm. În centrul cristalinului se găsesc cele mai vechi fibre, constituind „nucleul embrionar", învelite într-un strat mai periferic – „nucleul fetal".

La nou-născut, cristalinul are o formă globuloasă și, pe măsura avansării în vârstă, crește în volum, adăugându-se noi straturi de fibre, devenind mult mai dens la centru față de periferie. Cristalinul nu conține vase sanguine și limfatice, hrănindu-se tot din umoarea apoasă și din corpul vitros prin imbibiție.

Procesul de creștere a cristalinului se continuă toată viața, iar celulele mai vechi nu se elimină și formează un nucleu dens și dur în centrul cristalinului. Conține cel mult 65% apă (50% liberă și 13% legată), fapt ce-i conferă un indice de refracție ridicat față de umoarea apoasă; deshidratarea cristalinului la bătrâni produce presbiția, iar la diabetici hiperglicemia realizează miopie, prin hiperhidratarea acestuia.

În situația în care crește presiunea osmotică a umorii apoase sau a vitrosului, apa din cristalin este atrasă către aceste medii, realizând deshidratarea sa și hipermetropie.

Cristalinul conține în fibrele sale cantități mari de K^+, a cărui concentrație scade cu vârsta, spre deosebire de Na^+ și Cl^-, care se acumulează ca și ionii de calciu.

Cristalinul conține și mari cantități de proteine, reprezentând 35% din greutatea sa, ce se găsesc sub formă de *alfa-cristalină* – prezentă în special în straturile externe, și *beta-cristalină* – prezentă mai mult în straturile interne.

Nucleul cristalinului conține un albuminoid insolubil și mici cantități de *gamma-cristalină*, alături de nucleoproteine.

Substanța interfibrilară este constituită în special din mucoproteine – cu rol de ciment, în vederea menținerii proprietăților optice ale lentilei; prin elasticitatea acesteia, în cursul procesului de acomodare se modifică curbura cristalinului. Cu vârsta, cristalinul pierde apă, crescând concentrația albuminoidului insolubil și tendința la precipitarea cisteinei în cistină.

Membrana cristalinului conține fosfolipide, ce-i conferă permeabilitate, conținutul în colesterol crescând cu vârsta.

Energia necesară acomodării, sintezei și degradării proteice, menținerii transparenței și a schimburilor ionice este furnizată de metabolismul glucidelor.

Cristalinul utilizează 0,2 mg glucoză/g/h, dar nu utilizează glicogenul ce nu poate traversa capsula. Glicoliza se realizează pe cale anaerobă. Capsula cristalinului prezintă o permeabilitate selectivă, în funcție de mărimea moleculară a substanței respective, deoarece prin microscopia electronică nu s-au pus în evidență pori la nivelul capsulei cristalinului. Traversarea capsulei de către diferite substanțe organice și anorganice nu se face prin simplă difuziune, ci cu consum energetic, ca rezultat al activității metabolice a stratului epitelial.

Transparența capsulei și a cristalinului depinde de starea fizico-chimică a proteinelor constitutive și de proprietățile mediului lichid din jurul lentilei.

Variațiile osmolarității umorii apoase sau a vitrosului vor atrage și variații de hidratare a cristalinului, cu modificarea complexelor proteice, pierderea transparenței și a elasticității sale.

Din cristalin s-au izolat o serie de vitamine, printre care vitaminele A, B_1, B_2, C și PP, cât și enzime glicolitice și lipolitice. Acidul ascorbic prezintă o concentrație crescută la tineri, în special în cortexul cristalinului, lipsind în nucleu. Greutatea cristalinului crește cu vârsta, fiind la naștere doar de 65 mg, iar la 60 de ani, de 220 mg.

19.9.1.1. Zona receptoare a analizatorului vizual

Elementele receptoare ale analizatorului vizual se găsesc pe retină, fiind îndreptate spre excitantul luminos, datorită motilității globilor oculari, asigurată de musculatura lor extrinsecă.

Zona receptoare a analizatorului vizual este reprezentată în special de maculă și *fovea centralis*, ce furnizează date despre vederea clară. *Ora serrata* delimitează zona vizuală a retinei de cea nevizuală, la nivelul căreia nu se găsesc elemente receptoare pentru lumină decât în proporție extrem de redusă. Fovea centralis este prezentă la nivelul *maculei lutea*, de culoare galbenă la om și maimuță, maculă ce nu depășește 1,7–1,9 mm și care se află exact pe axul ochiului, în afara papilei nervului optic; papila nu conține elemente fotosensibile.

Dintre straturile constitutive ale retinei, un rol deosebit pentru vedere îl prezintă epiteliul pigmentar și celulele fotoreceptoare.

Epiteliul pigmentar conține un strat de celule cu pigment mai abundent în zona foveei centralis decât la periferia retinei. Celulele acestui epiteliu se reînnoiesc continuu, prin migrare și nu prin mitoze. Mitocondriile și lizozomii sunt bine reprezentanți în aceste celule, ca și incluziunile de lipofuscină, care constituie, ca și în alte țesuturi, un produs de degradare – mai frecvent cu vârsta. Prezența în zona apicală a ribozomilor și reticulului endoplasmatic denotă o intensă sinteză proteică la acest nivel, alături de granulele de melanină și corpi mieloizi, cu rol în izomerizarea vitaminei A.

Epiteliul pigmentar are rol protector pentru retină prin absorbția radiațiilor calorice și luminoase prea puternice, dar, în același timp, nu permite difuzia luminii spre sclerotică. În iluminarea slabă, epiteliul pigmentar favorizează reflexia luminii, crescând sensibilitatea fotoreceptorilor, în special în vederea nocturnă, pentru bastonașe. Acest epiteliu are, de asemenea, un rol important nutritiv și metabolic pentru retina senzorială, mai ales că în această zonă lipsesc vasele de sânge.

Celulele pigmentare transformă vitamina A din retină, care, prin unire cu opsina, ca suport proteic sintetizat tot la acest nivel, va forma rodopsina. Celulele pigmentare fixează și degradează resturile discurilor fotoreceptorilor, având, deci, și un deosebit rol fagocitar. Ele fac legătura între fotoreceptori și coriocapilare, asigurând acestora atât nutriția, cât și eliminarea produșilor de catabolism.

O substanță radioactivă injectată în capilarele coroidei se va găsi mai întâi în celulele epiteliului pigmentar și abia după 8–10 zile la nivelul fotoreceptorilor.

Fotoreceptorii: la om, retina conține aproximativ 130 milioane de celule cu bastonașe și 7 milioane de celule cu conuri. La nivelul foveei sunt prezente numai celulele cu conuri (150 000/mm^2), având dimensiuni foarte mici (1,5 μm), iar spre periferie sunt prezente celulele cu bastonașe, al căror diametru nu depășește 5–8 μm. Densitatea maximă a celulelor cu bastonașe se află la o distanță de 7–8 mm de fovee, numărul lor diminuând spre periferia retinei.

Fiecare celulă receptoare este formată din mai multe zone, și anume: un segment extern, un segment intern și o zonă sinaptică. Segmentul extern pătrunde până în epiteliul pigmentar, conținând, la rândul său, un articol extern și altul intern.

Articolul extern al bastonașelor are aspect de cilindru, ce se termină bazal cu o strangulație. Conține 600–900 de discuri flotante sau saci membranoși, fiecare disc având un strat bimolecular de lipide cuprins între alte două straturi de proteine (fig. 19.29). Două discuri vecine sunt separate printr-un spațiu de cel mult 100 Å.

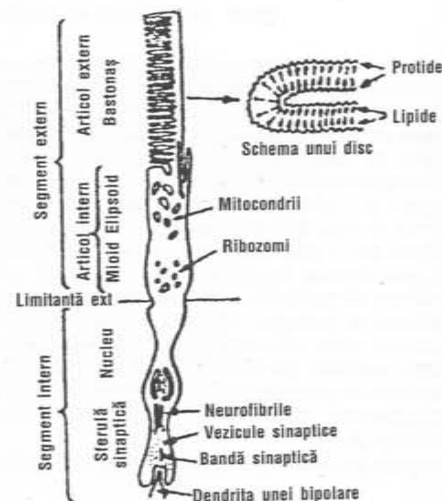


Fig. 19.29. Structura receptorilor retinieni (celulă cu bastonașe).

Articolul extern al celulelor cu conuri este mai gros și mai puțin înalt față de al bastonașelor, cu formă de piramidă, conținând 200–500 de saci membranoși suprapuși. Dubla membrană a acestora are grosimea doar de 50 Å, iar spațiul dintre membrane măsoară doar 25 Å. Față de bastonașe, distanța care separă două discuri vecine este mai mare, de aproximativ 170 Å.

Articolul intern se unește cu cel extern printr-un cil conector, cu rol de transmițător al influxului nervos. Articolul intern este format și el din două porțiuni. Porțiunea elipsoidală conține aproximativ 300 de mitocondrii alungite și doar câteva vezicule ale reticulului endoplasmatic, cât și zona bazală a cilului conector. În această regiune are loc fosforilarea ADP și formarea ATP, fiind considerată zona energetică celulară.

Cealaltă zonă a articolului intern se numește zonă mioidă, ce conține ergastoplasmă, aparat Golgi și neurotubuli, constituind porțiunea de sinteză a celulei, unde are loc sinteza lipidelor și proteinelor din constituția articolului extern, cât și a opsinelor, care vor fi vehiculate spre articolul extern prin cilul conector. Sinteza compușilor proteici și a discurilor din articolul extern este un proces permanent, ceea ce asigură reînnoirea continuă a fotopigmenților.

Articolul intern sintetizează în permanență fotopigmentul, care va migra prin cilul conector spre baza articolului extern și, de aici, spre discurile de care se atașează. La fiecare 20 de minute, zona fotoreceptoare se reînnoiește, formându-se un disc nou la 4 ore, ce înaintează spre zona apicală a articolului extern, cu o viteză de aproximativ 1,6 µm/zi, având o viață de aproximativ 9–13 zile. Lumina accelerează reînnoirea discurilor, iar întunericul o inhibă.

Extremitatea sinaptică a celulelor vizuale se află în stratul plexiform extern, având forma unei dilatații citoplasmatice, numită *peduncul* la celulele cu corpuri și *sferulă* la cele cu bastonașe. În aceste dilatații se află vezicule pline cu mediator chimic, iar în invaginațiile lor membranare ajung dendritele celulelor bipolare, ce reprezintă primul neuron al căii vizuale.

19.9.1.2. **Segmentul intermediar al analizatorului vizual**

Primul neuron al căii optice este reprezentat de celulele bipolare, care se împart în trei categorii: unele vor face sinapsă cu celulele cu conuri, altele cu celulele cu bastonașe, iar a treia categorie poartă numele de celule bipolare gigante, prezentând arborizații dendritice numeroase, în plan orizontal, pentru sinapsa cu celulele cu conuri. Printre celulele fotoreceptoare se găsesc și celule de susținere cu rol metabolic pentru acestea, cât și neuroni de asociație și celule amacrine.

Celulele amacrine sunt interneuroni fără axoni, încât o singură terminație primește și transmite mesajul. Se pare că aceste celule răspund conform legii „totul sau nimic", fiind sensibile și la variațiile de luminozitate. Aceste celule realizează pe neuronul bipolar un fel de sinapsă de retroacțiune, cu scopul modulării răspunsului acestuia.

De altfel, unele celule bipolare sunt localizate central în retină și primesc sinapsa celulelor receptoare, iar altele, situate periferic, fac legătura cu celulele amacrine și cele cu arborizații orizontale, ce au rol de interneuroni.

Celulele ganglionare sau multipolare culeg, selectează și prelucrează informațiile primite de la celulele bipolare și amacrine.

Implantarea de microelectrozi la nivel retinian a arătat că există trei categorii de celule ganglionare: celule cu rol excitator tip „on", celule cu rol inhibitor tip „off" și celule de tip „on-off".

Celulele cu rol excitator cresc ritmul impulsurilor primite, apoi le stabilizează la o valoare de fond.

Celulele cu rol inhibitor descarcă spontan numai în momentul întreruperii iluminării, având maximum de activitate în întuneric și fiind în inhibiție atunci când retina este luminată.

Celulele de tip intermediar („on-off") descarcă ritmic impulsuri atât la conectarea, cât și la deconectarea luminii, iar în timpul iluminării continue nu mai au activitate (fig. 19.30).

În centrul retinei, fiecare celulă ganglionară primește informații de la un singur con, iar în restul retinei o celulă ganglionară primește impulsuri de la mai multe celule receptoare.

Există celule ganglionare ce decelează intensități mici și extrem de mici ale iluminării, cum sunt cele din zona maculară, care sesizează și detaliile de formă. Alte celule ganglionare, mai periferice, decelează neregularități de iluminare și vor descărca impuls doar atunci când tot câmpul este uniform iluminat sau întunecat.

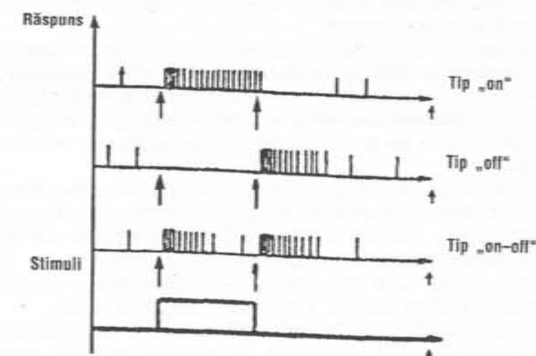


Fig. 19.30. Răspunsul celulelor ganglionare la stimulii luminoși.

Baleiajul realizează o multitudine de impulsuri „on-off" la periferia imaginii și detectează toate neregularitățile conturului obiectelor.

Cu alte cuvinte, celulele de tip „on" semnalizează începutul excitației, cele de tip „off" vor indica sfârșitul acesteia, iar celulele intermediare vor arăta variații în timp ale intensității stimulului luminos.

Celulele ganglionare prezintă o mare plasticitate. Lumina nu este absolut necesară în faza lor de dezvoltare, dar lipsa stimulului luminos după această perioadă duce la pierderea integrității lor funcționale. Este cazul copiilor operați prea târziu de cataractă congenitală.

Nervii optici constituiți din axonii celulelor multipolare retiniene (al doilea neuron al căii), după ce părăsesc globul ocular, pătrund în craniu, încrucișându-se parțial și formând chiasma optică, fibrele din zona nazală a retinei având un procentaj mai mare de încrucișare decât cele din zona temporală. După formarea chiasmei optice, calea optică se continuă sub numele de tractusuri optice – drept și stâng – cuprinzând fiecare din ele fibre de la ambele retine.

În drumul său spre cortex, calea optică face releu la nivelul corpului geniculat extern din metatalamus, ce constituie al treilea neuron al căii optice, după care, sub numele de radiații Gratiollet, se îndreaptă spre stratul 4 al ariei 17 din scizura calcarină (fig. 19.31).

Distrugerea unei zone de pe retină va produce degenerarea fibrelor optice până la zona corespunzătoare corpului geniculat extern, cât și degenerarea punctiformă a cortexului calcarin, încât se poate vorbi nu numai despre o retinopatie corticală, ci și de una a corpului geniculat extern.

La nivelul zonei dorsale geniculate se proiectează fibrele maculare, iar rostral și mai puțin precis, fibrele ce provin de la periferia retinei.

Câteva fibre optice ajung și la ariile 8 și 19, după releul în corpul geniculat extern, în vederea mișcării laterale conjugate a globilor oculari.

Deviațiile involuntare ale globilor oculari spre dreapta sau spre stânga pun diagnostic de leziune a ariei motorii 8 frontale. Se spune că „bolnavul își privește leziunea".

O mică parte din fibrele căii optice, după releu în corpul geniculat extern, face sinapsă și în nucleul postero-lateral din talamus (pulvinar), nucleu de asociație, cu rol de asamblare a excitațiilor somestezice, vizuale și auditive, pe care le proiectează în zona temporo-parieto-occipitală. În același timp, o altă parte din fibrele optice se angajează în releu cu sistemul reticulat

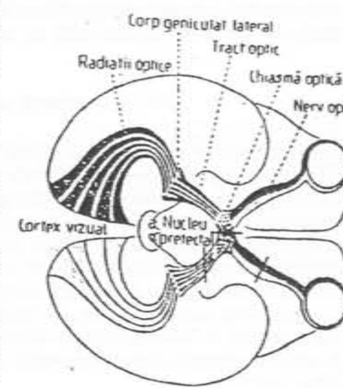


Fig. 19.31. Calea optică.

activator ascendent, ceea ce aduce în discuție existența unei relații retino-reticulo-corticale, cu rol în modelarea gradului de vigilență.

Prin brațul conjunctival anterior va pleca de la corpul geniculat extern la tuberculii cvadrigemeni anteriori un număr de fibre optice; de aici vor pleca altele spre nucleii de origine ai tracturilor tecto-spinale și tecto-nucleare implicate în controlul extrapiramidal al motricității. Alte fibre vor ajunge la centrul iridoconstrictor mezencefalic, cât și la centrul iridodilatator Budge din măduva cervicală.

Fibrele izolate ale nervului optic răspund diferențiat la stimulul luminos, ceea ce le clasifică în trei grupe:

– în *prima grupă* intră fibrele în care numărul de mesaje crește imediat ce începe iluminarea (efect „on"). Acest fenomen se menține un timp scurt, intervenind fenomenul de adaptare (efect „off");

– în *grupa a 2-a* intră fibrele optice la care efectele „on" și „off" apar la începutul și sfârșitul iluminării, iar intensitatea influxului crește ușor și progresiv;

– în *grupa a 3-a* de fibre are loc o dispersie a tuturor mesajelor pe tot parcursul iluminării. Ar fi vorba despre un fel de inhibiție a transmisiei influxului nervos.

S-au pus în evidență și la mamifere trei categorii de răspunsuri în fibrele nervului optic, corespunzătoare celor trei tipuri de celule ganglionare. La animalele cu retina compusă numai din celule cu bastonașe (cobai), majoritatea fibrelor nervului optic este de tip „on", iar la cele cu retina de tip mixt (pisică), majoritatea fibrelor răspunde „on–off".

Informațiile ajunse la retină sunt mai multe, comparativ cu cele transmise creierului, ceea ce dovedește că retina, prin celulele ganglionare multipolare, selectează informațiile și le transmite sintetizat scoarței cerebrale.

Pentru retina centrală, fiecare punct are corespondent un alt punct cortical, în timp ce pentru retina periferică, datorită convergenței, imaginea retiniană nu se transmite punct cu punct, ci se realizează comparația între stimuli, selectându-se numai cei ce interesează creierul.

Nervul optic va transmite atât semnale luminoase, semnale referitoare la limita și contrastele vizuale, semnale privind modificările intensității luminoase, cât și semnale colorate, ce vor modifica frecvența potențialului de acțiune în funcție de lungimea de undă a luminii. Nervul optic în totalitate răspunde unitar (nu ca fibrele sale izolate) printr-un efect bifazic de sumare a potențialelor fiecărui axon din componența sa anatomică.

În corpul geniculat lateral, impulsurile excitatoare și inhibitoare ale două sau mai multor celule ganglionare converg spre un singur neuron geniculat, încât fiecare neuron va răspunde la un câmp receptor retinian. Dacă excitarea centrului câmpului retinian produce răspuns „on" sau „off" în neuronii corespunzători ai corpului geniculat, excitarea zonei periferice a acestuia va realiza răspunsuri de sens opus.

Celulele corpului geniculat analizează mai bine decât celulele retiniene variațiile spațiale ale iluminării retinei, realizând diferențe de răspuns între un stimul slab central și o iluminare difuză.

19.9.1.3. Segmentul central al analizatorului vizual

Segmentul central al analizatorului vizual este reprezentat de aria 17 din lobul occipital, celulele cortexului vizual fiind specializate pentru fiecare grup de fibre optice. De altfel, neuronii cortexului vizual primesc în egală măsură și influențe excitatoare și inhibitoare ale aferențelor nespecifice reticulo-talamice, cât și aferențe inhibitoare vestibulare. Aria 17 este conectată cu ariile: motorie 8 și sagitală 19, realizându-se și relații senzorio-motorii, încât aria striată pare a fi locul unde converg diverse aferențe și unde se realizează integrarea mesajului vizual cu cel nespecific și vestibular (fig. 19.32).

Din activitatea conjugată a multitudinii de neuroni din cortexul vizual putem aprecia forma obiectelor, poziția lor, orientarea în spațiu, culoarea etc. Dacă un ochi este trecut de la întuneric la lumină, în primele momente ale iluminării se culeg potențiale corticale cu frecvență mare (efect „on"), iar dacă iluminarea se prelungește, numărul potențialelor evocate scade până la o valoare medie, fenomen cunoscut sub numele de adaptare (efect „off").

Întoarcerea în obscuritate produce din nou un răspuns „off", de multe ori sub forma unei inhibiții (abolirea influxului), apoi o accelerare scurtă a acestuia și, din nou, o revenire la ritmul descărcărilor din

repaus. Folosind microelectrozi, s-a scos în evidență faptul că mai mult de jumătate din neuronii corticali vizuali sunt indiferenți la variațiile de iluminare a retinei și că aceștia au rol în producerea ritmului alfa de pe EEG. Altă categorie de neuroni răspunde prin efectul „on" sau „off", constituind adevărații neuroni corticali receptori pentru influxul vizual.

Distrugerea bilaterală a ariei 11 duce la dispariția senzațiilor vizuale, după cum distrugerea ariilor 18 și 19 nu dă posibilitatea recunoașterii obiectelor. Stimularea acestor zone la adult produce halucinații vizuale („stele verzi"), ca și în cazul traumatismelor puternice occipitale.

La nivel cortical, retina este proiectată punct cu punct. Implantarea microelectrozilor în cortexul occipital a evidențiat faptul că fiecare neuron din aria 17 răspunde la excitarea unei anumite zone din retină.

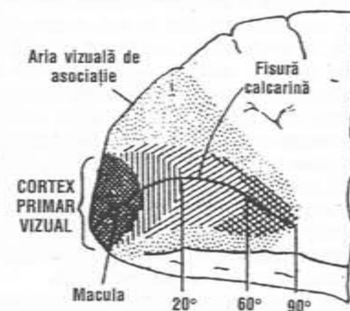


Fig. 19.32. Proiecția corticală a vederii.

Celulele corticale simple răspund numai la stimulii retinieni liniari, în timp ce celulele corticale complexe sesizează numai deplasarea conturului liniar, care devine continuu. Celulele hipercomplexe răspund și la stimulii liniari și la cei perpendiculari, care formează un oarecare unghi, cu condiția ca stimulul să aibă o anumită durată. În aria 17 se găsesc în special neuronii simpli, iar cei complecși se găsesc în ariile 17, 18, 19, în timp ce neuronii hipercomplecși ocupă ariile 18 și 19.

Fiecare celulă corticală răspunde specific la forma, mărimea, deplasarea sau orientarea stimulului. Convergența corticală este evidentă, deoarece proiectarea unei zone întinse retiniene are loc pe un câmp receptor cortical redus, după cum fiecare punct retinian va stimula un oarecare număr de celule corticale. Raportul dintre stimulii excitatori și inhibitori realizează contraste ce ajung la cortex, unde neuronii sunt sensibili doar la stimulii luminoși ce au o anumită orientare, ceea ce stă la baza perceperii contururilor.

Cortexul vizual este format dintr-o multitudine de unități funcționale sub forma unor coloane independente, conectate cu corpul geniculat lateral, realizând un fel de mozaic cortical (cu formă ovală, alungită sau rotundă).

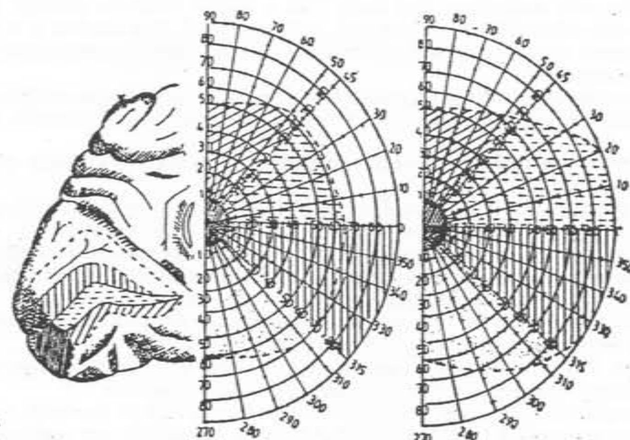


Fig. 19.33. Proiecția pe scoarța cerebrală a diverselor zone din câmpul vizual.

Dacă retina descompune imaginea în semnale luminoase, scoarţa occipitală o recompune, pentru că în cortexul occipital se găsesc peste 200 milioane de neuroni, de 200 de ori mai mult decât în fibrele nervului optic. 4/5 din celulele corticale primesc informaţii de la ambii ochi, după cum există celule corticale impresionate doar de retina homolaterală sau de cea controlaterală.

Ariile 18 parastriată şi 19 peristriată sunt organizate în coloane perpendiculare şi cei mai mulţi din neuronii acestor arii sunt stimulaţi de către excitaţiile ambelor retine.

Cercetări de neurofiziologie efectuate pe maimuţă şi pisică au pus în evidenţă faptul că, la naştere, neuronii ariei striate sunt stimulaţi în proporţie egală de către ambii ochi. La 3–4 luni după naştere, 80% din celule răspund binocular şi doar 14% monocular, în proporţie egală pentru ochiul drept şi pentru cel stâng, iar 6% din celule nu răspund la excitaţia retinei. Dacă un ochi este ocluzionat timp de 3–4 săptămâni, neuronii corticali vor reliefa răspunsuri anormale. Se constată leziuni histologice doar la nivelul celulelor corpului geniculat, care se reduc ca număr, devin mai mici, scade numărul de ribozomi, denotând afectarea sintezelor proteice. Aceste modificări nu dispar dacă iluminarea corectă a retinei se realizează mai târziu. Iată de ce este absolut necesar stimulul luminos pentru funcţionarea perfectă a întregului angrenaj vizual între retină şi cortex.

Zona temporală retiniană are proiecţia în partea cea mai anterioară a scizurii calcarine, în timp ce macula se proiectează cel mai posterior pe scizură şi bilateral, datorită fibrelor directe şi încrucişate (fig. 19.33).

Affectarea diferitelor porţiuni ale segmentului de conducere a analizatorului vizual realizează diverse aspecte clinice (cecitate, hemianopsie, scotom) (fig. 19.34).

19.9.2. MECANISMUL FOTORECEPŢIEI

Sensibilitatea retinei. Excitantul fiziologic al retinei este lumina, adică radiaţiile spectrului electromagnetic la care este sensibilă. Ochiul omului percepe radiaţii cuprinse între cele infraroşii şi ultraviolete, adică cu o lungime de undă între 0,390 µm pentru violet şi 0,760 µm pentru roşu. Sursa luminoasă poate fi reprezentată fie de o emisie de radiaţii luminoase de la un obiect care arde (chibrit, lumânare), fie de la un obiect ce reflectă o lumină primită (un perete luminos) etc.

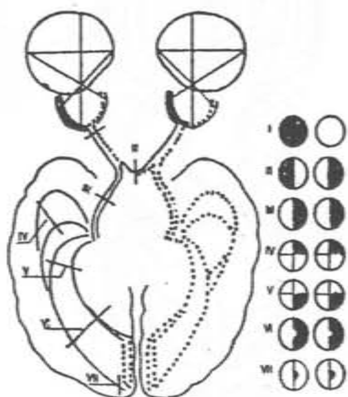


Fig. 19.34. Tulburări de vedere în afectarea căii optice.

Sensibilitatea retinei depinde de o serie de factori, printre care amintim:

a) *natura luminii:* se ştie că lumina monocromatică conţine radiaţii apropiate ca lungime de undă, iar cea policromatică, numită şi lumină albă, este emisă de corpurile care au o temperatură de aproximativ 5 200°K; spectrul său este continuu;

b) *intensitatea şi durata iluminării*, cât şi *suprafaţa retinei stimulate;*

c) *dimensiunea sursei de lumină*, ce variază de la aspectul punctiform, până la diverse mărimi. În cazul sursei punctiforme, se excită un număr extrem de mic de receptori retinieni sau chiar unul singur. În al doilea caz, interesează numărul de fotoni care atinge retina, fiind o netă proporţionalitate între acesta şi calitatea stimulării retiniene;

d) *durata iluminării* are o mare importanţă, depinzând de cantitatea de energie luminoasă absorbită (când creşte luminiscenţa, scade timpul de iluminare). Pentru a avea o imagine clară pe retină, se impune un minimum de timp de expunere, ca şi în cazul fotografierii, timp ce variază cu intensitatea şi culoarea luminii;

e) *zona retiniană, iluminată*, ştiind că la periferie retina este sensibilă la iluminare slabă (vederea nocturnă – scotopică; *skotoma* = obscuritate), iar la nivelul foveei va fi stimulată numai de lumina puternică (vedere diurnă – fotopică).

Lumina este policromatică, chiar dacă este naturală sau artificială, şi are posibilitatea să se descompună în culorile componente cu ajutorul unei prisme. Componentele colorate ale luminii se deosebesc prin lungimea lor de undă, realizând imaginea unui curcubeu. Vidul absolut este un mediu perfect transparent pentru toate radiaţiile, în rest celelalte medii sunt absorbite de lumină, cantitatea de lumină absorbită fiind independentă de intensitatea luminoasă, dar depinzând de lungimea de undă. Retina absoarbe diferenţiat lumina, în funcţie de prezenţa la nivelul său a diverşilor receptori specifici pentru excitanţii luminoşi.

Încă din 1876, se cunoaşte faptul că bastonaşele conţin un pigment fotosensibil, numit purpur retinian sau eritropsină (rodopsina → *rhodon* = roz; *opsis* = aspect), cu greutatea moleculară de 270 000, precum şi porfiropsina, descoperită mai recent. Conurile conţin alţi pigmenţi, cum ar fi iodopsina şi cianopsina.

Rodopsina are aceeaşi structură chimică la toate animalele, fiind o cromoproteină care, sub influenţa luminii, se descompune într-o proteină (opsina) şi un derivat de vitamină A – neoretinol „b", ce îi conferă coloraţia purpurie.

Opsina este în realitate o lipoproteină cu greutate moleculară de 40 000, deosebindu-se foarte puţin de la o specie la alta. Opsina rodopsinei se mai numeşte scotopsină, iar cea a iodopsinei din celulele cu conuri se mai numeşte şi fotopsină. La lumină, rodopsina se decolorează iar în obscuritate îşi recapătă culoarea.

În aproximativ 5 minute de iluminare se descompune întreaga cantitate de rodopsină din retină, iar după 7 minute de obscuritate se resintetizează peste 50%, încât regenerarea pigmentului este mai lentă decât descompunerea sa.

Porfiropsina a fost descoperită la amfibii şi la unii peşti, având o compoziţie chimică foarte apropiată de a purpurelui retinian şi un maximum de absorbţie pentru lungimi de undă ceva mai mari decât ale rodopsinei.

Pigmenţii celulelor cu conuri care populează foveea sunt reprezentaţi de iodopsină şi cianopsină, iodopsina fiind un pigment violet, iar cianopsina – bleu (440 nm). În foveea ochiului de om s-au pus în evidenţă un pigment cu care percepem culoarea verde (0,540 µm) şi altul pentru culoarea roşie (0,590 µm). Lumina izomerizează acest pigment la fel de uşor ca şi în cazul rodopsinei, dar regenerarea lui este de 3–4 ori mai lentă decât a acesteia. Lipsa unuia sau a ambilor pigmenţi produce discromatopsia (*dis* = dificultate, *chroma* = culoare, *ops* = vedere).

Pigmenţii retinieni se diferenţiază prin existenţa în compoziţia lor a vitaminei A_1 şi A_2 şi prin opsinele particulare din conuri şi bastonaşe. Important este că deficienţa de vitamină A produce imposibilitatea vederii clare în timpul zilei, boală numită hemeralopie (*hemera* = ziuă).

Stimularea retinei. Magendie, în 1813, a urmărit apariţia imaginii retiniene a obiectelor plasate în câmpul vizual al unui iepure alb (la care coroida nu are pigment) şi a observat că optograma obţinută seamănă perfect cu cea formată într-o cameră fotografică.

Retina este considerată a fi un diverticul invaginat al encefalului, sensibil la lumină numai în zonele în care conţine celule cu conuri şi bastonaşe, singurele elemente receptoare ale stimulului luminos.

Lumina constituie un excitant pentru retină, deoarece energia fotonilor săi este absorbită de către pigmenţi prezenţi în celulele cu conuri şi cu bastonaşe. Această energie fotonică nu se descompune decât foarte puţin la căldură, încât fiecare cuantă de lumină participă aproape în totalitate la procesele născătoare de senzaţie luminoasă.

Microscopul electronic a pus în evidenţă faptul că pigmenţii sunt plasaţi pe conuri şi bastonaşe în straturi plane şi paralele şi nu se găsesc în soluţii simple, ci într-o formă apropiată de stadiul cristalin, numit şi stadiul de „cristal lichid".

Fotonii decolorează purpurul retinian şi, în acelaşi timp, eliberează energia necesară transportului de sarcini electrice ce vor duce la apariţia potenţialului de acţiune în terminaţia axonică a celulelor cu conuri şi bastonaşe.

Prin implantare de microelectrozi în celulele vizuale ale retinei de peşte (crap) se înregistrează un potenţial cu durata de 10 ms şi cu amplitudinea de 5 mV, variabilă în funcţie de lungimea de undă a excitantului.

Acest potențial de recepție se datorește fenomenelor electrice de membrană, cu creșterea bruscă a permeabilității acesteia pentru Na^+ și K^+, realizând un raport de 1/100 000 între energia fotonului excitant și intensitatea răspunsului. Potențialul receptor apărut în articolul extern se transmite prin cilul conector până la articolul intern, unde apare potențialul de acțiune ce depinde de raportul intensitate–timp al potențialului de recepție. Articolul intern va suma temporar semnalele primite, realizând o gradare a răspunsului, iar, la nivelul sferulei sinaptice care se comportă ca un axon, sunt generate potențiale postsinaptice.

Celulele bipolare vor modula potențialul primit și vor produce răspunsul luminos sau răspunsul cromatic. În acest proces, se presupune participarea unui sistem enzimatic complex, ce amplifică energia fotonului, ducând-o la valoarea *spike*, potențial capabil să se propage.

Senzația luminoasă este legată direct proporțional de numărul de fotoni absorbiți de către pigment. Tehnici moderne de explorare electro-fiziologică au arătat că există o curbă de absorbție în funcție de lungimea de undă a radiațiilor, stabilindu-se un maxim al curbei pentru culorile galben–verde (5 000–5 500 Å), căruia i s-a dat valoarea arbitrară de 100. Din acest motiv, retina este considerată ca cel mai perfecționat detector de radiații luminoase.

Pragul sensibilității retinei este variabil în funcție de momentul în care se află ochiul, încât, după o expunere îndelungată în obscuritate, crește considerabil sensibilitatea retinei față de iluminarea slabă și doar câțiva fotoni pot constitui pragul excitației luminoase.

Senzația luminoasă. Senzația luminoasă nu apare decât atunci când stimulul are o anumită intensitate, iar creșterea valorii stimulului va intensifica și valoarea senzației luminoase, dar numai până la un anumit nivel, după care apare o jenă vizuală, numită *ebluisare* (lumina care produce ebluisarea este de 10 miliarde de ori mai intensă decât pragul).

Senzația luminoasă apare după un anumit timp de la aplicarea stimulului (timp de latență), care va fi cu atât mai scurt, cu cât intensitatea acestuia este mai puternică. Timpul de latență are o durată minimă de 1/10 s, timp în care se descompune pigmentul vizual și se transmite influxul nervos în lungul căilor optice. Dacă stimularea retinei are loc la periferia sa, timpul de latență crește, după cum latența pentru stimulul roșu este mai mică cu 4/100 s decât pentru cel albastru.

Dacă stimularea luminoasă are o durată prea mare, intervine fenomenul de adaptare sau oboseală a receptorilor vizuali, după cum, dacă stimulul este blocat, senzația luminoasă nu dispare brusc, ci mai persistă aproximativ 0,15 s, proces ce stă la baza fenomenului de fuziune.

Pentru vederea fotopică, o excitație foarte scurtă produce un răspuns retinian în mai puțin de 0,35 s (un disc cu zone albe și negre dacă se învârtește foarte rapid în fața ochilor lasă senzația de culoare gri și nu se sesizează zonele albe și negre ale acestuia). S-a observat, de asemenea, că iluminarea foarte puternică a retinei lasă o impresie luminoasă încă un timp după încetarea iluminării, fenomen cunoscut sub numele de *remanență* (când fixăm cu privirea un obiect foarte luminos îl mai vedem încă un timp, chiar dacă închidem ochii).

Faza de remanență este variabilă cu lungimea de undă, fiind mai mare pentru culoarea albastră decât pentru cea roșie.

Stimularea intermitentă a retinei (*fenomenul de licărire*). Se realizează utilizând o serie de scânteieri luminoase, a căror frecvență medie să fie de 15/s. Apare o senzație luminoasă mai puțin agreabilă, de fulgerare, pentru că stimulul luminos cade pe retină în faza post-imaginii pozitive a stimulului precedent, iar stimulul ce urmează va produce o imagine mai luminoasă decât cea anterioară.

Dacă frecvența stimulilor luminoși depășește 40/s, are loc fuziunea imaginilor și nu se mai percepe discontinuitatea luminoasă.

Pentru a obține fuziunea atunci când crește progresiv intensitatea iluminării, este nevoie și de o frecvență mai mare de stimulare. La intensități joase, frecvența critică de fuziune scade la nivelul conurilor și crește la nivelul bastonașelor, iar la intensități mari, fenomenul are loc numai la nivelul conurilor.

Cu cât stimularea retinei este mai periferică, cu atât frecvența critică de fuziune este mai scăzută, iar valoarea sa este puțin mai mare în zona nazală retiniană, față de cea temporală.

În cazuri de oboseală sau la persoanele în vârstă, sensibilitatea retinei este mai redusă, motive care scad și frecvența critică de fuziune, după cum, în vederea binoculară, acest parametru crește față de vederea monoculară. În cinematografie, folosind 15 imagini/s, se pot reconstitui ușor o mișcare, o conduită.

Adaptarea retinei la lumină. Tehnicile de electro-fiziologie și de biochimie modernă au pus în evidență faptul că la baza procesului de adaptare la lumină a retinei stau două mecanisme: *fotochimic* – bazat pe reacțiile chimice produse de stimulul luminos asupra purpurelui retinian, și *electro-fiziologic* – prin care se transformă energia fotonică absorbită la nivelul pigmenților în trenuri de influx nervos, a căror frecvență depinde de intensitatea excitantului luminos și de răspunsul „on" sau „off" al receptorilor retinieni.

Retina este considerată un organ senzorial, datorită prezenței în structura sa a celulelor receptoare pentru lumină. Celulele cu bastonașe nu prezintă sensibilitate cromatică, dar pot aprecia diferența de iluminare a obiectelor, asigurând vederea în semiobscuritate – vederea crepusculară.

Sensibilitatea celulelor cu conuri este cromatică. Cu ajutorul conurilor se disting obiectele, sunt văzute clar și li se apreciază culoarea. Se consideră că păsările diurne care se hrănesc cu insecte colorate prezintă pe retina lor în special celule cu conuri, în timp ce păsările de noapte conțin pe retină în special celule cu bastonașe. Retina șobolanului alb nu conține celule cu conuri, încât nu poate fi condiționată la anumite culori.

Macula lutea din retina omului conține în exclusivitate celule cu conuri, care devin tot mai reduse numeric spre periferia retinei, unde predomină celule cu bastonașe.

În condițiile iluminării slabe, vederea se datorește celulelor cu bastonașe, iar în iluminarea puternică vedem în special cu celulele maculare.

După expunerea ochiului o perioadă mai lungă de timp în condiții de obscuritate, sensibilitatea la lumină slabă scade, ceea ce arată posibilitatea conurilor de a se adapta mai rapid decât bastonașele.

19.9.3. ACUITATEA VIZUALĂ

Acuitatea vizuală este specificitatea ochiului de a distinge separat două puncte vecine, cu condiția ca distanța dintre ele să fie de câțiva milimetri („minimum separabil"), iar apropierea de ochi să nu formeze un unghi mai mic de 1 minut.

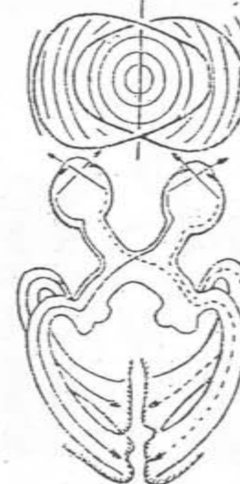
Ca exemplu se pot da două puncte luminoase distanțate la 1 mm și care vor fi văzute separat de către un ochi normal de la 3,40 m. În acest caz, unghiul vizual este de 1 minut, iar acuitatea vizuală a ochiului respectiv de o unitate. Acuitatea vizuală diferă în funcție de zona retinei care primește excitantul luminos. Macula lutea are o acuitate vizuală de 150 de ori mai mare decât zona periferică a retinei. Pentru un unghi vizual de 1 minut, se formează pe retină o imagine amplă de 4 μm, încât două puncte luminoase nu vor fi văzute separat decât atunci când imaginile lor formate pe retină se vor afla la o distanță de cel puțin 4 μm, ce corespunde unui unghi de 1 minut.

Acuitatea vizuală crește proporțional cu gradul iluminării, dar numai până la un punct, după care începe să scadă. Dacă privim două foi de hârtie albă, una din ele plasată pe un fond negru, aceasta din urmă ne va părea mai strălucitoare. A intervenit *fenomenul de contrast*. Cu cât diametrul pupilar este mai mare, cu atât acuitatea vizuală este mai bună.

Vederea binoculară este întâlnită în mod normal la om. Imaginea este bună și vederea va fi clară atunci când se privește cu ambii ochi, când sunt stimulate pe retină puncte simetrice și se formează o singură senzație luminoasă. Dacă pe retină sunt excitate puncte necorespunzătoare, atunci apare o imagine dublă – diplopia. Pentru a repera corect un obiect în spațiu trebuie să intervină atât convergența globilor oculari, care să-și modifice poziția axelor spre obiectul privit, cât și acomodarea cristalinului.

După ce procesul de fuziune corticală s-a perfecționat, indiferent dacă un obiect este privit cu un singur ochi sau cu ambii ochi, imaginea rezultată este unică.

La nivel cortical se vor fuziona imaginile, încât apare o corespondență între zonele nazale și temporale ale celor două retine: zona


Fig. 19.35. Câmp vizual binocular.

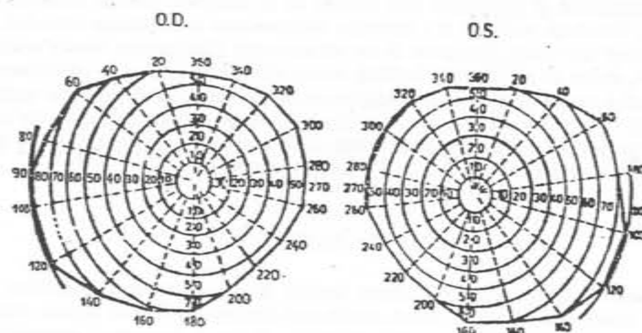


Fig. 19.36. Câmp vizual normal. O.D., ochi drept. O.S., ochi stâng.

nazală a retinei unui ochi devine zonă corespondentă a retinei temporale din celălalt ochi și invers. Această corespondență se bazează pe câștigarea, prin experiență vizuală, a posibilității realizării celor mai complexe circuite neuronale în scoarța striată, cât și a perfecționării progresive a reflexului de fixație maculară. Capacitatea de fuzionare a celor două proiecții corticale ale retinei vine să completeze procesul nervos condiționat care stă la baza acesteia și definește vederea binoculară (fig. 19.35).

Un obiect va lăsa imaginea de unicat numai atunci când se proiectează pe cele două retine în zone absolut corespodente. Câmpul vizual normal este prezentat în fig. 19.36.

19.9.4. VEDEREA CULORILOR

Culorile sunt radiații luminoase cu diverse lungimi de undă pe care fiecare din noi le apreciază personal. Există culori simple și culori compuse, cele simple se mai numesc culori spectrale și aparțin unui spectru continuu cuprins între roșu și violet. Culorile compuse apar din amestecarea a cel puțin două radiații simple (dicromatism) sau a mai multor radiații simple (policromatism). Atunci când asupra ochiului acționează simultan un fascicul luminos roșu și altul bleu, avem impresia culorii violet, după cum acțiunea simultană a unui fascicul galben și a unuia bleu lasă impresia culorii verzi.

Două culori simple sau compuse se numesc complementare când prin amestecarea lor se obține culoarea albă. Dacă o suprafață absoarbe toate radiațiile luminoase, aceasta ne va apărea neagră, iar, dacă nu absoarbe nici una, va fi albă; va apărea roșie când vor fi absorbite radiațiile galbene, cele verzi și cele albastre. Culoarea obiectelor depinde de gradul lor de luminozitate și de calitatea iluminării. Scăderea intensității de iluminare produce nuanțe de gri corpurilor albe și de brun celor roșii. Din contră, dacă iluminăm puternic un corp gri, acesta ne va apărea alb, iar unul brun va apărea roșu.

Senzațiile cromatice se pot defini prin trei parametri, și anume: tonalitate, saturație și luminozitate.

Tonalitatea apreciază calitatea cromatică a senzației respective și depinde de lungimea de undă care o produce. Deși se descriu 7 culori spectrale, ochiul poate deosebi peste 140 de nuanțe colorate.

Saturația apreciază din punct de vedere calitativ componenta spectrală a fasciculului luminos ce atinge retina. Dacă fasciculul incident conține o mulțime de radiații din spectrul vizibil, vorbim despre o saturație minimă, cu tonalitate de alb sau cenușiu. Dacă fasciculul incident este format din radiații foarte apropiate, dintr-o bandă foarte îngustă a spectrului vizibil, vorbim despre saturație maximă sau culoare așa-zis „pură".

Luminozitatea (strălucirea) este un parametru cantitativ al senzației cromatice, indicând intensitatea acesteia.

Sensibilitatea cromatică a retinei. Radiațiile luminoase nu impresionează ochiul cu aceeași intensitate. Retina are un maximum de sensibilitate pentru culorile galben și verde și un minimum pentru extremitățile spectrului vizibil. Pentru culoarea albă, sensibilitatea ochiului este medie.

Când iluminarea scade, ochiul este mai sensibil la culoarea bleu decât la cea roșie, iar, în condițiile iluminării obișnuite, fenomenul este invers (fenomen Purkinje).

În zona maculară, unde predomină celulele cu conuri, retina are maximum de sensibilitate a culorilor, diferențiind nuanțele de culoare și apreciindu-le cantitativ.

Lucrările lui Maxwell (1865) au arătat că cele mai diverse senzații colorate se obțin prin amestecul celor trei culori fundamentale – roșu, verde și albastru, completând astfel teoria tricromatică a lui Young și Helmholtz.

O persoană antrenată are posibilitatea să distingă peste 140 de nuanțe din spectrul luminii albe. Teoria tricromatică este admisă și astăzi, pentru că tehnici moderne de electro-fiziologie au putut evidenția răspunsul diferit al conurilor față de lungimea de undă folosită corespunzătoare celor trei culori fundamentale.

Metoda reflexodensitometrică poate studia lumina care ajunge pe retină comparativ cu cea care se reflectă înainte și după epuizarea fotopigmentului, precizând că fiecare tip de „con" conține numai o singură substanță fotosensibilă. S-au indentificat pigmenții fotosensibili pentru cele trei culori fundamentale, denumindu-se *eritrolab* pentru roșu, *clorolab* pentru verde și *cianolab* pentru albastru. Proporția celor trei tipuri de conuri diferă de la o persoană la alta, încât cercetări recente de electro-fiziologie oculară arată că peste 75% din conuri răspund la culoarea roșie, doar 10% la cea verde și 16% pentru culoarea albastră.

Transmisia la cortex a excitantului colorat nu se face separat pentru fiecare din cele trei culori. Există o împerechere cromatică (Hering) transmisă pentru alb-negru, roșu-verde, galben-albastru, încât, dacă stimulul alb-negru poate transmite și nuanțele de gri, celelalte sisteme nu-și amestecă culorile niciodată (un semnal roșu îl anulează pe cel verde). Prezența în celulele ganglionare retiniene a sistemelor „on"-„off" arată că unele din ele sunt excitate de o anumită culoare, iar altele sunt inhibate de culoarea complementară.

Teoria tetracromatică a lui Hering aduce în discuție prezența a patru culori fundamentale, admițând existența a trei cupluri de pigmenți, și anume: pentru senzațiile alb-negru, galben-albastru, roșu-verde; din catabolismul pigmenților respectivi ar rezulta culorile calde (alb, roșu, galben), iar din anabolismul acestora ar rezulta gama culorilor reci (albastru, verde, negru).

Ambele teorii se completează una pe alta, dar nu pe deplin. Tulburările de vedere a culorilor poartă numele de discromatopsii, care pot fi congenitale sau dobândite și care pot interesa unul sau mai mulți receptori cromatici. Sunt persoane care nu au pe retină decât un singur receptor cromatic (acromatopsie), fiind în imposibilitate de a vedea vreo culoare și sesizând doar variațiile de luminozitate; lipsa receptorului pentru roșu se numește daltonism. În discromatopsiile congenitale, subiecții nu percep una sau mai multe culori, ceea ce dovedește o disfuncție selectivă a sistemului fotopic.

Se consideră că deficitul genetic pentru culoarea roșie și cea verde ar fi localizat pe cromozomul X, anomalia fiind mai frecventă la bărbați, care posedă doar un singur cromozom X, față de femei, care prezintă XX și care ar trebui să aibă la ambii cromozomi gena anormală; dacă numai un cromozom X are deficiență genică, femeia vede normal culorile, dar poate transmite la urmași anomalia. Ca urmare, bărbații prezintă discromatopsie în procentaj de 8%, iar femeile doar de 0,6%, acromatopsia întâlnindu-se foarte rar (0,003%).

Leziunile occipitale se însoțesc de agnozii cromatice, adică imposibilitatea recunoașterii unei culori, deși fotoreceptorii retinieni sunt normali.

Stimularea unei mici zone din fovee arată că fiecare celulă cu conuri va transmite influxul unei singure celule bipolare, iar aceasta unei singure celule multipolare, care, printr-un axon unic, va transmite în continuare comanda spre scoarța calcarină, încât particularitatea sinaptică a celulelor cu conuri stă la baza formării senzațiilor colorate atât de complexe, cu participarea activă a zonelor corticale implicate în văz.

19.9.5. SIMȚUL FORMELOR

Simțul formelor se referă la proprietatea analizatorului vizual de a distinge conturul obiectelor luminate sau colorate din mediul înconjurător. La nivelul foveei centralis, acest proces se produce cel mai bine, devenind total imperfect spre periferia retinei. La baza acestui simț stă densitatea receptorilor din retină și modul în care este alcătuită o unitate receptoare. În centrul maculei, la nivelul zonei foveale, secțiuni microscopice au pus în evidență prezența doar a celulelor cu conuri și dispariția aproape totală a celorlalte straturi celulare din retină.

Pentru aprecierea cu mare finețe a formelor, este nevoie nu numai de receptori normali din punct de vedere fiziologic, ci și de proiectarea punct cu punct a retinei la nivelul scoarței calcarine, unde are loc discriminarea, analizarea și sintetizarea informațiilor primite. La nivelul scoarței vizuale, proiecția maculei este de aproximativ 10 000 de ori mai mare decât pe retină. În zona extramaculară crește grosimea receptorilor, apar celule cu bastonașe, la nivelul cărora discriminarea formelor se face tot mai imperfect, dar crește sensibilitatea la lumină. Se apreciază că retina periferică ar fi doar semnalizatoare, în timp ce retina centrală este analizatoare pentru culoare și formă.

În zona periferică a retinei, receptorii au dimensiuni mai mari și sunt mai puțin numeroși, iar unitățile receptoare sunt grupate „în ciorchine". Neuronii scoarței calcarine s-au specializat în timp, prin antrenament, să primească anumiți stimuli vizuali de la nivelul retinei, încât, dacă pisicile nou-născute sunt ținute timp de trei luni de zile într-un mediu unde au posibilitatea să vadă numai bare verticale sau orizontale, neuronii lor corticali vor răspunde numai la orientarea stimulilor respectivi din spațiu.

Simțul postnatal al formelor în zona extramaculară se datorește perfecționării funcționale a unor câmpuri receptoare specializate pentru mărimea, forma, poziția și direcția sursei luminoase, zona extramaculară având, deci, un rol deosebit în localizarea spațială a obiectelor, în aprecierea stării lor de mișcare sau repaus.

19.9.6. SIMȚUL STEREOSCOPIC

Simțul stereoscopic se referă la capacitatea analizatorului vizual de a aprecia profunzimea obiectelor din mediul înconjurător, cu participarea nemijlocită a circuitelor neuronale din corpii geniculați externi și din cortex. La nivelul retinei, imaginea este doar bidimensională, iar scoarța calcarină aduce și a treia dimensiune – profunzimea.

Se știe că distanța interpupilară normală la adult este de 64 mm, încât același obiect va fi privit sub un alt unghi de către ochiul drept și de către cel stâng, astfel că diferența de detalii obținută de către un ochi și de către celălalt realizează pe cele două macule impresia de relief al obiectului privit.

În arta fotografică se folosește acest principiu prin fotografierea simultană a unui obiect cu două aparate de fotografiat, ale căror obiective se află la o distanță de 65 mm, obținându-se fotografia în relief – stereoscopică.

În simțul reliefului se impune vederea binoculară, care aduce neuronilor corticali date puțin diferite de la cei doi ochi, pe care apoi aceștia le convertesc într-o imagine compusă tridimensional.

Fuziunea imaginilor binoculare are la bază un proces morfo-funcțional înnăscut, la care se impune adăugarea unei experiențe de viață, o autoînvățare în primii ani de existență. Nou-născutul nu are vedere stereoscopică pentru că macula sa nu funcționează, iar acuitatea vizuală este foarte slabă și nu se pot percepe diferențele de detaliu ale celor două imagini proiectate pe cele două retine. După vârsta de 4–5 ani, când acuitatea vizuală are o valoare de minimum 0,7–0,8, se pot observa aceste detalii, care vor fi sintetizate de către centrii nervoși superiori.

Analizatorul vizual are specialitatea să aprecieze și distanțele, fie numai calitativ (un obiect este mai depărtat, altul mai apropiat), fie și cantitativ – apreciind în metri distanța ce separă examinatorul de obiectul privit (apreciere absolută). În aprecierea distanțelor relative, vederea binoculară joacă un rol important și mult mai puțin însemnat în aprecierea distanțelor absolute, în care intervine un proces mult mai complex de integrare și de memorare a unei experiențe vizuale anterioare, capabilă să aprecieze distanța prin comparare. În acest caz, participă și vederea monoculară, care apreciază profunzimea obiectului, dar incomplet.

Pentru aprecierea profunzimii obiectului, scoarța calcarină participă activ cu numeroasele sale conexiuni neuronale, analizând și sintetizând date primite de la receptori, privind mărimea aparentă a obiectelor, perspectiva, distribuția umbrelor și a luminilor, luminozitatea și tonalitatea cromatică, efortul de acomodare, cât și conturul obiectelor, care poate fi net sau estompat. Compunerea tuturor acestor date dă senzația de profunzime, destul de netă uneori, întâlnită în arta cinematografică și în televiziune. Persoana monoftalmă vede în relief destul de bine dacă afecțiunea sa este congenitală și mult mai imperfect dacă monoftalmia apare după un accident. În acest din urmă caz, se va vedea stereoscopic din ce în ce mai bine, se vor aprecia tot mai perfect distanțele, prin antrenament, când intervine și adaptarea scoarței cerebrale la noile condiții, adică la informațiile venite doar pe un singur canal vizual.

19.9.7. ACOMODAREA OCULARĂ

Adaptarea la lumină. În funcție de intensitatea luminii, ochiul omului și al animalelor poate să-și adapteze sensibilitatea fotoreceptorilor de pe retină, modificând diametrul orificiului pupilar aflat în centrul irisului. Acest diafragm colorat împiedică apariția aberațiilor sferice și cromatice, nepermițând razelor luminoase să treacă prin zona periferică a cristalinului.

La iluminarea intensă, diametrul pupilei scade până la 1–2 mm și poate crește până la 8–9 mm în cazul expunerii ochiului la lumină slabă. Reducerea fantei pupilare (mioză) în cazul luminii puternice se datorește contracției fibrelor circulare ale musculaturii iriene, în timp ce mărirea pupilei (midriază) se realizează prin contracția fibrelor musculare radiare din iris.

Timpul de excitare normală a retinei pentru vederea scotopică nu depășește 0,1 s, în timp ce pentru vederea fotopică acest timp este mai scurt – 0,33 s. În cazul acomodării la lumină, are loc fie o adaptare fotochimică a celulelor cu conuri și bastonașe față de intensitatea stimulului luminos, fie este vorba de o scurtare evidentă a timpului de excitare normală a fotoreceptorilor. Conurile se adaptează mai repede la întuneric, pentru că au posibilitatea să-și sintetizeze mai rapid pigmenții fotosensibili. Ca urmare, în primele minute, în mediul întunecos sensibilitatea conurilor crește de 20–50 de ori și se observă obiectele total neclar. Rămânerea în continuare în mediul fără lumină atrage și adaptarea bastonașelor, proces mai lent dar mai eficace, deoarece, după aproximativ 40 de minute, sensibilitatea bastonașelor a crescut de 15 000 de ori și se pot observa și detaliile obiectelor (viteza de sinteză a fotopigmentului este mai redusă) (fig. 19.37).

În adaptarea la lumină, procesele biochimice se desfășoară într-un interval mai scurt (3–4 minute), pentru că rodopsina bastonașelor se decolorează rapid, încât adaptarea se realizează numai pe seama conurilor, care își sintetizează fotopigmentul cu viteză mult mai mare. Un rol deosebit de important în adaptarea la lumină și la întuneric îl are și expunerea anterioară a retinei la lumină.

Expunerea de lungă durată la lumină intensă va distruge fotopigmentul, câteodată până la vitamina A, resinteza retinenului din vitamina A fiind un proces lent și necesitând un timp mai lung de adaptare. În cazul adaptării la lumină și întuneric, ochiul are o mare „plasticitate", putând să-și modifice sensibilitatea de aproximativ un milion de ori, deși sunt situații în care retina nu se poate adapta perfect la iluminarea intensă sau la întuneric.

Dacă intrăm într-o cameră întunecată venind de la lumina intensă a soarelui nu percepem nici măcar punctele luminoase ale obiectelor, exact la fel ca atunci când intrăm într-o încăpere cu luminozitate intensă venind dintr-un mediu foarte întunecat. În acest caz, punctele întunecate ale obiectelor ne par extrem de strălucitoare și vedem imaginea acestora fără contur precis, necesitând contrastele.

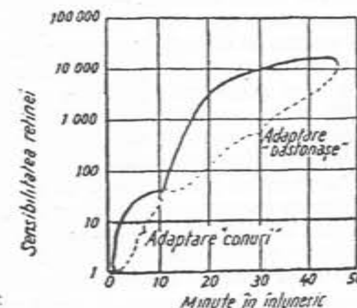


Fig. 19.37. Adaptarea la întuneric a celulelor cu conuri și cu bastonașe.

Fig. 19.38. Arcul reflex parasimpatic iridoconstrictor.

În timpul miozei se adânceşte focarul ocular, reducându-se cercurile de difuziune la nivel retinian, iar imaginea din axul ochiului devine mai clară. Jocul pupilei este comandat de contracţia şi relaxarea fibrelor musculare iriene aflate permanent sub controlul inervaţiei simpatico-parasimpatice. Dacă parasimpaticul produce iridoconstricţie şi mioză, simpaticul va realiza midriază, prin contracţia fibrelor radiare, dar, în acelaşi timp, va exercita şi efect inhibitor asupra centrului pupilar parasimpatic (zona anterioară a nucleului Edinger-Westphal din mezencefal).

Calea eferentă va avea traiectul nervului oculomotor comun şi de aici în ganglionul ciliar. Fibrele postganglionare parasimpatice merg pe calea nervilor scurţi ciliari, traversează sclerotica şi, în spaţiul supra-coroidian, vor forma plexuri de anastomoză pe faţa externă a corpului ciliar, de unde pleacă ramuri pentru muşchiul ciliar, sfincterul pupilar şi cornee (fig. 19.38).

Relaxarea pupilară este comandată de inervaţia simpatică, reprezentată de centrul hipotalamic Karplus şi Kreidl din planşeul ventriculului III, centrul pontin Babinski-Nageotte, centrul bulbar cilio-spinal Budge, grupe de celule din tractul intermedio-lateral, dispuse de la punte pe toată măduva cervicală, cât şi de la centrul cilio-spinal Budge-Waller (C_8–D_1).

Fibrele simpatice părăsesc măduva şi, prin ramurile comunicante albe, ajung la ganglionul cervical superior, unde fac sinapsă, traversând apoi fără sinapsă ganglionii cervicali mijlociu şi inferior (fig. 19.39) Fibrele postganglionare amielinice vor ajunge mai întâi la plexul pericarotidian, la cel cavernos, la ganglionul Gasser, apoi, pe calea nervilor oftalmic, nazal şi prin nervii ciliari lungi, la muşchiul pupilodilatator. La animalele inferioare, deşi se secţionează conexiunile irisului cu sistemul nervos central, pupila este sensibilă la lumină, dovedind existenţa unor centri comandori autonomi în structura iriană.

Scoarţa cerebrală influenţează evident jocul pupilar. Dacă se excită o zonă senzitivă corticală, se obţine midriază, în timp ce excitarea unei zone motorii realizează mioză, după cum şi filetele iridodilatatoare împrumută calea unui nerv senzitiv, iar cele iridoconstrictoare a unui nerv motor.

Tonusul centrului dilatator este menţinut prin intervenţia întregului sistem senzitivo-senzorial şi al celui psihic afectiv, iar al centrului iridoconstrictor, prin întreg sistemul proprioceptiv, prin sensibilitatea musculară şi cea labirintică.

Midriaza care acompaniază stările de şoc emoţional se datoreşte inhibării centrului constrictor şi mai puţin contracţiei fibrelor radiare din iris.

În timpul narcozei profunde şi al somnului, această acţiune inhibitoare dispare şi pupila va deveni miotică.

Mediaţia chimică a miozei şi midriazei se realizează prin acetilcolină şi, respectiv, prin noradrenalină, dar trebuie să amintim şi capacitatea irisului de a sintetiza prostaglandine cu rol de modulatori ai transmisiei

Fig. 19.39. Arcul reflex simpatic iridodilatator.

sinaptice. Prostaglandinele vor avea efect opus noradrenalinei, producând vasodilataţie şi secreţie crescută de umoare apoasă. Injectate în camera anterioară, prostaglandinele realizează mioză rezistentă la atropină.

Reflexul fotomotor se studiază în semiobscuritate, subiectul fixând un obiect îndepărtat. Proiectând asupra ochiului un fascicul luminos, se observă micşorarea rapidă şi amplă a pupilei, care va persista atâta vreme cât va acţiona fasciculul de lumină, după care se observă midriaza. Este vorba de reflexul fotomotor direct, iar pupilograma poate înregistra exact fazele contracţiei şi relaxării musculaturii iriene. Acest reflex există de la naştere, dar spre bătrâneţe diminuează, datorită sclerozării ţesutului irian. Întreaga retină declanşează reflexul fotomotor, dar macula este regiunea care dă răspunsul cel mal energic la lumina diurnă.

Intensitatea reflexului fotomotor depinde de calitatea luminii şi de bruscheţea aplicării stimulului luminos, pentru că aplicarea acestuia în mod progresiv realizează adaptarea retinei la lumină, iar reflexul fotomotor apare slab reprezentat, ca şi în cazul oboselii pupilare din cursul excitării succesive şi prelungite a retinei. Iluminarea unei singure retine produce răspuns pupilar şi din partea celuilalt ochi (reflex fotomotor consensual), explicat prin existenţa fasciculului direct şi încrucişat al ultimului neuron al căii aferente pupilomotorii.

Calea aferentă a refluxului fotomotor este reprezentată de nervul optic, care culege informaţii de la receptorii retinieni (bastonaşe şi conuri). Fibrele pupilare parcurg bandeleta optică, pe care o părăsesc înaintea sinapsei cu corpul geniculat lateral din metatalamus, ajungând în braţul conjunctiv al anterior alături de fibrele fasciculului retino-tectal.

Înainte de a ajunge la tuberculii cvadrigemeni anteriori, fibrele pupilomotorii se detaşează şi ajung în zona pretectală, făcând sinapsă cu nucleul pretectal. După această sinapsă, fibrele ajung în nucleii Edinger-Westphal, în special la cel de partea opusă, cât şi la centrul hipotalamic pupilodilatator.

Calea eferentă este comună cu cea constrictoare, deja descrisă.

În cazul afectării căii eferente simpatice apare sindromul Horner, tradus prin mioză de partea leziunii, vasodilataţie şi enoftalmie (căderea pleoapei superioare, cu micşorarea fantei palpebrale).

Distrugerea ambilor nervi optici duce la pierderea reflexului fotomotor, cât şi al celui de acomodare la distanţă, în timp ce leziunea corpului geniculat lateral, iradiaţiile optice sau ale cortexului occipital nu modifică reflexul fotomotor.

Pentru vederea de aproape, pupila îşi micşorează, de asemenea, diametrul, dar cu o viteză mult mai mică decât în cazul răspunsului fotomotor. Este vorba şi de acomodaţie-convergenţă, contracţia pupilară în-soţindu-se în acest caz şi de o uşoară descentrare nazală a pupilei.

Mai întâi apare o acomodaţie pentru punerea la punct a imaginii pe retină, după care urmează convergenţa globilor oculari pentru fuziunea imaginilor retiniene, urmată de mioza propriu-zisă, ce reduce aberaţia dată de modificarea curburii cristalinului.

Toate aceste fenomene care se succedă în cazul privirii de aproape a unui obiect sunt sub control parasimpatic.

Fibrele eferente ale răspunsului pupilar în vederea de aproape părăsesc traiectul nervului III înaintea ganglionului ciliar, făcând sinapsă în ganglionul accesoriu Axenfeld.

Se constată, de asemenea, mioză în timpul contracţiei orbicularului pleoapelor, cu punct de plecare în proprioceptorii de la acest nivel, după cum apare şi midriază în abducţia globului ocular sau mioză în adducţia sa (contracţia muşchiului drept intern se asociază cu mioză, iar a muşchiului drept extern cu midriază). Toate senzaţiile puternice olfactive, tactile, auditive, gustative realizează midriază bilaterală, cu punct de plecare cortical, ca şi în stările afective (frică, mânie, bucurie), în care un rol important revine diencefalului, în special talamusului şi sistemului limbic.

Adaptarea la distanţă. Pentru a vedea obiectele apropiate sau depărtate intervine, de asemenea, acomodarea ochiului, dar de această dată cu participarea eficientă a cristalinului.

Ca să avem o imagine clară a obiectelor apropiate, ligamentele suspensoare ale cristalinului sunt relaxate, cu contracţia muşchilor ciliari, ceea ce permite reducerea razei cristalinului, fenomen cu atât mai evident, cu cât obiectul este mai apropiat de ochi (fig. 19.40).

Acomodaţia este proprietatea cristalinului de a-şi modifica raza de curbură, cu scopul ca un obiect privit să aibă o imagine clară pe retină când se deplasează între punctul proxim şi remotum.

Acomodarea se realizează prin creşterea curburii feţei anterioare a cristalinului şi mai puţin a celei posterioare. Rolul cristalinului în acomodaţie se poate demonstra cu ajutorul imaginilor Purkinje.

Sursa luminoasă plasată în faţa ochilor la 30–50 cm va produce trei imagini: prima imagine este mare, dreaptă, luminoasă, produsă de faţa anterioară a corneei; a doua imagine – mai mare, dreaptă, mai puţin luminoasă, este dată de faţa anterioară a cristalinului, iar cea de a treia imagine – mai mică şi răsturnată, produsă de faţa posterioară a cristalinului.

Dacă subiectul va privi un obiect apropiat, cea de a doua imagine se micşorează mult, datorită creşterii curburii feţei anterioare a cristalinului, când straturile sale corticale alunecă în jurul nucleului central, iar partea centrală va căpăta aspectul de pară, cu creşterea puterii sale de refracţie.

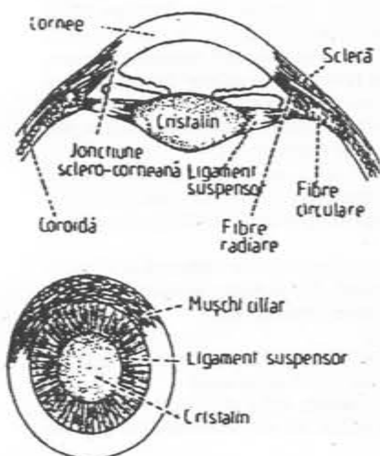


Fig. 19.40. Adaptarea la distanţă.

În cursul acomodaţiei apar modificări caracteristice şi la nivelul zonulei Zinn şi al proceselor ciliare. Zonula se relaxează, iar distanţa dintre marginea sclerală şi circumferinţa cristalinului se măreşte. Atropina instilată în sacul conjunctival va întinde fibrele zonulare (blochează parasimpaticul), în timp ce ezerina (inhibitor al colin esterazei) le relaxează. Muşchiul ciliar realizează modificările cristalinului în cursul acomodaţiei. Acest muşchi este format din două porţiuni distincte, una cu dispoziţie circulară, numită şi sfincter ciliar, inervată de parasimpatic, şi altă porţiune cu orientare radiară, numită tensorul coroidei, inervată de simpatic. Fibrele circulare au rol în acomodaţia proximală, iar fibrele radiale intervin în acomodaţia distală. Miopul nu utilizează acomodaţia şi va avea zona circulară a acestui muşchi mai slab reprezentată, comparativ cu a emetropului. Din punct de vedere filogenetic, acomodaţia distală a apărut mai devreme decât cea proximală, motiv pentru care fibrele radiale se dezvoltă în viaţa embrionară înaintea celor circulare. Acomodaţia este un proces reflex. Calea sa aferentă este reprezentată de nervul optic şi poate avea un traiect scurt, prin nervul optic, bandeletele optice, regiunea pretectală şi, de aici, prin bifurcare, la cei doi nuclei Edinger–Westphal.

Traiectul lung duce impulsul până la zona calcarină din lobul occipital, unde are loc decodificarea informaţiei.

Acomodaţia este un reflex condiţionat câştigat prin autoînvăţare, evident după vârsta de doi ani, adică după ce funcţia maculară se dezvoltă. Calea eferentă a acomodaţiei proximale este parasimpatică, ajungând în celulele de talie mică din zona posterioară a nucleului mezencefalic, care constituie centrul propriu-zis al acomodaţiei, deoarece partea anterioară a acestui nucleu reprezintă centrul iridoconstrictor. Pe calea nervului III, influxul ajunge la ganglionul ciliar şi, prin nervii ciliari scurţi, la zona circulară a muşchiului ciliar. Atropina blochează acomodaţia proximală, iar ezerina o prelungeşte.

Calea eferentă a acomodaţiei distale este simpatică, cu punct de plecare în zona hipotalamică, după care, pe simpaticul cervical, la ganglionul cervical superior şi, de aici, prin plexul pericarotidian, ganglionul Gasser, ramul oftalmic al trigemenului, nervul nazal şi nervii ciliari lungi, spre zona radială a muşchiului ciliar. Receptorul este de tip β_2-adrenergic, iar mediatorul chimic – noradrenalina. Deoarece nervii ciliari scurţi au cronaxia mai mică decât cei lungi, viteza de acomodaţie este mai mare pentru acomodaţia proximală. Acomodaţia proximală se asociază şi cu convergenţa globilor oculari. La baza reflexului de convergenţă stă reflexul de fixaţie maculară, care apare spre vârsta de 6 ani, prin dezvoltarea vederii binoculare şi prin intervenţia zonelor superioare de coordonare şi învăţare.

Miopul acomodează mai puţin decât emetropul, iar hipermetropul acomodează cel mai mult. Oboseala generală, insomnia şi anoxia prelungită diminuează capacitatea de acomodaţie.

Punctul remotum corespunde celei mai mari distanţe la care ochiul vede clar un obiect, iar *punctul proxim* – punctul cel mai apropiat de ochi la care un obiect se vede clar. Punctul proxim se află la o distanţă de 10 cm faţă de cornee, iar după vârsta de 75 de ani se confundă cu punctul remotum situat la infinit. Miopul va avea punctul proxim mai apropiat de ochi decât emetropul, iar hipermetropul îl va avea mai depărtat. Distanţa dintre punctul proxim şi remotum, exprimată în metri, poartă numele de *parcursul acomodaţiei*, iar modificările refracţiei oculare, exprimate în dioptrii, reprezintă *amplitudinea acomodativă*. Aprecierea acomodaţiei se poate realiza cu refractometrul sau cu testul Duane, care apreciază distanţa de ochi la care două linii cu lungimea de 3 mm şi grosimea de 0,2 mm desenate pe o hârtie albă vor fi văzute contopite; se determină astfel punctul proxim al ochiului.

19.10. ANALIZATORUL GUSTATIV

19.10.1. PARTICULARITĂŢI STRUCTURALE

Segmentul periferic al analizatorului gustativ este reprezentat de mugurele gustativ, care conţine receptorii gustativi, reprezentaţi de celule specifice, ce iau naştere în mod permanent prin diviziunea mitotică a celulelor epiteliale de susţinere din jurul acestora. Mugurele gustativ va conţine, deci, atât celule senzoriale tinere, cât şi mature, a căror perioadă de existenţă variază între 10–12 zile.

Suprafaţa limbii este brăzdată de creste, care nu sunt altceva decât papile gustative ce conţin muguri gustativi.

Se descriu patru categorii de papile, şi anume:

- *papile circumvalate* sau *caliciforme*, în număr de 7–12, ce formează „V"-ul lingual, prezente pe faţa dorsală a limbii;
- *papile foliate*, dispuse pe marginile limbii şi în zona sa posterioară, mai numeroase la copii;
- *papile fungiforme*, în număr de 150–200, cu diametrul mic;
- *papile filiforme*, plasate, ca şi cele fungiforme, difuz pe faţa dorsală a limbii.

Papilele gustative, cu excepţia celor filiforme, prezintă muguri gustativi, plasaţi fie în pereţii şanţului care circumscrie zona centrală a papilelor circumvalate, fie pe suprafaţa lor superioară, cum este cazul papilelor fungiforme. Papilele filiforme nu conţin muguri gustativi, dar, având bogate terminaţii nervoase care le înconjură, prezintă un rol mecanic deosebit.

La baza papilelor circumvalate şi foliate sunt prezente glande, în a căror secreţie se va dizolva şi dilua substanţa sapidă, după cum vor participa şi la îndepărtarea microbilor şi a reziduurilor alimentare din papile.

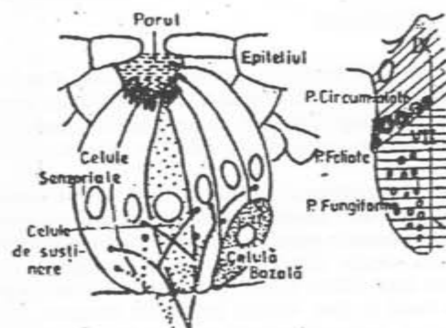


Fig. 19.41. Mugurele gustativ. Distribuția papilelor pe limbă.

Mugurele gustativ are un diametru de 1/30 mm (33 µm) și o înălțime de 1/16 mm (62,5 µm), conținând aproximativ 40–50 de celule, grupate în celule senzoriale, bazale și de susținere (fig. 19.41).

Celulele senzoriale au o formă alungită și efilată spre capete. Polul gustativ al acestor celule prezintă prelungiri, sub formă de cili scurți și subțiri (microvili), cu lungimea de 2–3 µm și lățimea de 0,2 µm, ce ies prin porul gustativ la suprafața limbii.

Polul opus al celulei este inserat pe membrana bazală a epiteliului, fiind înconjurat de fibre senzitive și motorii, cu care realizează sinapse. Dacă aceste fibre se secționează, celulele senzoriale gustative degenerează, dovedind existența unui factor trofic proteic la capătul terminațiilor nervoase cu tropism spre celulă.

Spre dosebire de celulele senzoriale, cele de susținere sunt mai lente, cu o formă de semilună, situate în jurul mugurelui gustativ.

Metode moderne de histoenzimologie au pus în evidență faptul că mugurele gustativ conține un singur tip de celule în stadii diferite de maturizare și funcționare, deoarece, din punct de vedere metabolic, aceste celule nu se diferențiază.

Mugurii gustativi sunt răspândiți neuniform pe suprafața limbii. Cei mai mulți se găsesc în celulele circumvalate și formează „V"-ul lingual. Un număr mai mic se găsește în papilele fungiforme din zona ventrală a limbii, cât și în cele foliate aflate în special pe zona postero-laterală linguală. Se mai găsesc, de asemenea, muguri gustativi răspândiți pe zona palatului moale, pe pilierii amigdalieni, în zona nazo-faringiană, pe epiglotă, faringe și în zona superioară a laringelui.

Adulții posedă aproximativ 10 000 de muguri gustativi, iar copiii – ceva mai mult. După vârsta de 45 de ani, mugurii gustativi degenerează, ceea ce explică reducerea senzației gustative cu vârsta.

Gusturile fundamentale sunt sesizate diferențiat de către mugurii gustativi. Gustul dulce se percepe în special în zona anterioară a limbii, acrul și sărat – în zonele laterale linguale, iar gustul amar la nivelul papilelor circumvalate de pe zona posterioară a limbii. Mugurii gustativi răspund la toate cele patru gusturi primare, dar au posibilitatea să răspundă, de exemplu, mai mult la acru și sărat sau mai mult la dulce și amar, ceea ce explică perceperea mai bună a acestor gusturi în anumite zone ale limbii, unde se găsesc în proporție mai mare mugurii respectivi.

19.10.2. STIMULAREA MUGURELUI GUSTATIV

Ca și la alte celule senzoriale receptoare, membrana celulelor gustative este electronegativă la interior și pozitivă la exterior. În momentul în care se aplică substanța gustativă pe microvilul mugurelui gustativ are loc o ușoară scădere a potențialului de membrană, aproximativ proporțională cu logaritmul concentrației substanței gustative excitatoare. Această modificare a potențialului membranar constituie, în realitate,

potențialul de receptor al celulelor gustative, al cărui mecanism de producere rămâne încă neclar. Se presupune că substanța guștativă este absorbită pe suprafața cilului gustativ, fenomen care modifică proprietățile fizice ale membranei cilului, probabil, în primul rând, permeabilitatea față de ioni, producându-se depolarizarea membranară. Fiecare substanță gustativă va produce modificări diferite în proprietățile fizice ale membranei cilului gustativ, încât și răspunsul va fi diferențiat. Este vorba de o interacțiune moleculară a substanței sapide cu membrana receptorului, adică un fenomen mai mult chimic, decât electrostatic.

În formarea potențialului receptor se aduc în discuție nu numai modificarea potențialului de membrană al celulelor gustative, ci și viteza de deplasare a ionilor, ceea ce determină specificitatea răspunsului gustativ. La viteze egale de deplasare a cationilor și anionilor, substanța respectivă nu are gust sau are un gust amar (ClK, BrK, $KClO_3$).

Dacă viteza anionilor este mai mare, gustul va fi sărat (ClNa, BrNa, INa), iar, dacă aceasta va fi foarte mare, gustul substanței va fi dulce (ClLi, BrLi, ILi); în cazul în care crește viteza cationilor apare gustul acru (acetat de Na, acetat de K, soluții de acizi). Alți cercetători aduc în discuție prezența pe membrana celulelor gustative receptoare a unor proteine specifice diferite pentru fiecare senzație gustativă.

S-au izolat, astfel, proteine receptoare pentru substanțele dulci, care pot fi blocate de cocaină, cât și pentru cele acre și amare. În acest fel, se încearcă explicarea apariției senzațiilor gustative, deși încă nu sunt date concludente.

Rezultatele experimentale se completează reciproc, pentru că la baza formării gustului stă, pe de o parte, absorbția substanței sapide pe membrana celulei senzoriale, dar, în același timp, are loc o legare labilă a acesteia cu componentele membranare care, în final, va realiza tot modificări ale permeabilității membranei pentru ioni.

Inhibarea specifică a unuia sau altuia din gusturi, prin blocarea receptorilor colinergici după curarizare, arată că în formarea potențialului receptor gustativ are un rol deosebit interacțiunea moleculară dintre substanța sapidă și proteina specifică de pe membrana celulei gustative. De asemenea, se discută și rolul filetelor nervoase trofice ale celulelor gustative, ce ar realiza o hiperpolarizare membranară, deci un fel de „rezistență" față de stimulii gustativi.

Diametrul polului mugurelui gustativ are un rol deosebit în formarea senzației gustative. Sub influența substanței solvite apar modificări spațiale ale conformației membranei papilelor, ceea ce va determina schimbarea dimensiunilor porului gustativ. Așa, spre exemplu, s-a putut demonstra că grupările tiol realizează contracția porului, în timp ce ionii de cupru, nichel și zinc produc dilatarea acestuia.

19.10.3. TRANSMISIA IMPULSURILOR GUSTATIVE

Fibrele aferente ale mugurelui gustativ sunt la origine amielinizate și vor forma în interiorul celulelor receptoare plexul intragemal, care sub membrana bazală va da naștere plexului subgemal, iar la periferia mugurelui, plexurilor perigemale. Fibrele care părăsesc mugurele gustativ devin mielinizate și vor forma nervii gustativi.

Prin nervul coarda timpanului – ram din facial – impulsurile gustative sunt culese din zona celor 2/3 anterioare ale limbii, iar prin nervul glosofaringian, din 1/3 posterioară a limbii. Primul neuron al căii gustative este reprezentat de ganglionul geniculat, pentru coarda timpanului, și de ganglionul Andersch și Ehrenritter, pentru glosofaringian. De la acești ganglioni, impulsurile gustative sunt conduse spre cel de-al doilea neuron, situat în nucleul tractului solitar din bulb. Tot la acest nivel ajung pe calea nervului vag și impulsurile gustative de la baza limbii, faringe, palatul moale, epiglotă și laringe. Fibrele nervoase ale căii gustative care părăsesc nucleul tractului solitar trec de partea opusă și urcă pe calea lemniscului medial (banda Reil mediană) până la al treilea neuron al căii, reprezentat de nucleul dorsal postero-median din talamus.

Proiecția corticală este localizată în zona inferioară a circumvoluției parietale ascendente (zona operculară a lobului insulei – aria 43), în apropierea centrilor motori ai limbii, ai musculaturii masticatorii și ai deglutiției (fig. 19.42). Din tractul solitar, un număr mare de impulsuri ajunge direct la nucleii salivatori superiori și inferiori, de unde se transmit comenzi secretoare pentru glandele parotide pe calea nervului

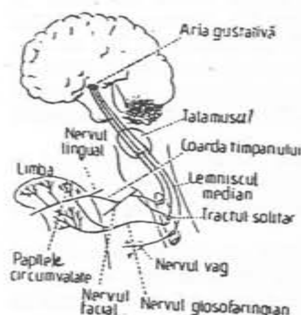


Fig. 19.42. Segmentul intermediar şi proiecţia corticală a sensibilităţii gustative.

glosofaringian (de la nucleul salivar inferior din bulb) şi pe calea nervului facial (de la nucleul salivar superior din punte) pentru glandele submandibulare şi sublinguale. Pe aceste căi reflexe se va realiza secreţia salivară din timpul ingestiei de alimente, necesară digestiei bucale. De asemenea, de la nivelul tractului solitar pleacă şi ramuri colaterale spre nucleul reticulat al formaţiunii reticulate, de unde, pe calea tractului reticulo-bulbar, ajung fibre atât spre glandele salivare, cât şi la muşchii pieloşi ai feţei, la muşchii masticatori, la muşchii ce intervin în deglutiţie şi cei motori ai limbii, cu scopul coordonării mişcărilor asociate senzaţiilor gustative. În trasmiterea excitaţiei gustative fiecare fibră nervoasă colectează informaţiile de la mai multe celule gustative, după cum poate răspunde la mai mulţi excitanţi gustativi cu calităţi diferite.

Sub influenţa stimulului gustativ, fibrele nervoase gustative generează micropotenţiale de acţiune, în special în primele 2–3 s de stimulare, după care frecvenţa lor scade, dar se păstrează la un nivel constant, proporţional cu concentraţia şi calitatea stimulului gustativ, producând, la o concentraţie normală, descărcări prelungite în fibrele gustative.

19.10.4. EXCITANŢII RECEPTORILOR GUSTATIVI

Nu toate substanţele pot fi excitanţi gustativi. Din acest punct de vedere, deosebim substanţe cu gust, sau sapide, şi substanţe fără gust, sau insipide. Datorită unei anumite structuri chimice, o substanţă poate crea o anumită senzaţie gustativă sau nu o creează deloc.

Substanţele acre sunt acide iar intensitatea senzaţiei gustative de acru este proporţională cu logaritmul concentraţiei ionilor de hidrogen din compoziţia substanţei respective.

Gustul sărat este produs de către sărurile ionizabile, dar calitatea senzaţiei gustative de sărat diferă de la o sare la alta. Cationii sărurilor sunt cei care dau senzaţia de sărat, iar anionii participă într-o măsură mai mică.

Gustul dulce nu este produs numai de o singură categorie de substanţe chimice, ci se includ aici zaharurile, glicolii, alcoolii, aldehidele, cetonele, amidele, esterii, acizii aminaţi, acizii sulfonaţi, acizii halogenaţi, sărurile anorganice de plumb şi beriliu.

Gustul amar, ca şi cel dulce, este produs de o serie întreagă de substanţe chimice organice. Alcaloizii sunt cei mai importanţi stimuli pentru amar şi includ droguri folosite în practica medicală, cum ar fi chinina, cofeina, stricnina, nicotina.

Există substanţe care, pentru moment, lasă senzaţia de dulce, ca mai târziu să producă senzaţia de amar; este cazul zaharinei – folosită mult de către diabetici. Dacă substanţele amare se găsesc în concentraţie crescută în alimente, atât omul, cât şi animalul le refuză. Gustul amar este produs de către alcaloizii prezenţi în plantele otrăvitoare, încât ajută la selectarea acestora pentru alimentaţie, constituind gustul de protecţie al omului şi animalelor. De altfel, sensibilitatea gustativă pentru amar este foarte ridicată comparativ cu celelalte gusturi. Astfel, dacă gustul acru al acidului hidrocloric se percepe la o concentraţie de 0,0009 N, cel sărat pentru ClNa la 0,01 M, cel dulce pentru sucroză la 0,01 M, pentru chinină pragul gustativ este de 0,000008 M.

De asemenea, trebuie amintit şi faptul că în sesizarea unui gust are importanţă deosebită şi componenţa afectivă. Ca o substanţă să poată avea un gust, ea trebuie să se dizolve, deşi nu toate substanţele solubile sunt sapide.

Saliva este principalul solvent pentru substanţele sapide, pe care le şi diluează dacă concentraţia lor este prea mare, alături de mişcările limbii, care ajută la dizolvarea mai rapidă în salivă a substanţei gustative, realizând, în acelaşi timp, şi răspândirea acesteia pe toată suprafaţa receptoare gustativă.

19.10.5. SENZAŢIA GUSTATIVĂ

La apariţia senzaţiilor gustative participă o serie întreagă de fenomene senzoriale secundare, deoarece la conştientizarea gustului iau parte atât sensibilităţile olfactivă, tactilă, termică şi dureroasă ale zonei gustative, cât şi sensibilitatea proprioceptivă a muşchilor masticatori şi linguali. Gustul apare ca o rezultantă a informaţiilor percepute pe mai multe căi, cu scopul definirii cât mai complete a calităţilor chimice şi fizice ale obiectului introdus în cavitatea bucală.

Apariţia unei anumite senzaţii gustative diferă după sensibilitatea respectivă, fiind maximă pentru amar şi minimă pentru sărat, după cum diferă şi după zona excitată a limbii, ştiind că sensibilitatea gustativă se reduce de la vârful spre baza limbii. Sunt situaţii în care senzaţia gustativă persistă şi după îndepărtarea stimulului respectiv, fenomen explicat prin participarea zonelor centrale nervoase la activitatea celei receptoare. Este cazul persistării senzaţiei de amar chiar după clătirea îndelungată a cavităţii bucale după chinină sau accentuarea acestei senzaţii la proiectarea limbii în afara cavităţii bucale. De asemenea, prin masticarea unei substanţe amare, senzaţia gustativă este mai diminuată, probabil prin apariţia unei inhibiţii de stingere în centrul gustativ cortical, produsă de activarea altor centri din jur, cu punct de plecare proprio- şi exteroceptorii antrenaţi în masticaţie. Persistenţa senzaţiei gustative după îndepărtarea excitantului corespunzător nu se mai întâlneşte în cazul leziunilor diverselor etaje ale segmentului intermediar gustativ, sau al celui cortical, după cum persistenţa senzaţiei este mult crescută la persoanele cu disfuncţii cortico-subcorticale.

Senzaţiile gustative pot fi considerate atât ca *senzaţii de bază* (dulce, amar, sărat şi acru), produse de substanţe pure ce acţionează izolat, cât şi ca *senzaţii mixte*, produse de amestecarea substanţelor de bază. Dacă se excită receptorul gustativ cu un excitant neadecvat, cum ar fi curentul electric, se poate obţine o *senzaţie gustativă nespecifică*.

Există o multitudine de senzaţii gustative realizate prin combinarea celor patru senzaţii fundamentale cu senzaţiile tactile, olfactive sau dureroase.

Cercetătorii au încercat să clasifice substanţele sapide după structura chimică, după greutatea moleculară, după gradul de solubilitate, dar nu s-au obţinut rezultate prea concludente. Totuşi, se poate admite că ionul de hidrogen este caracteristic gustului acru, deşi nu există un paralelism între concentraţia acestui ion şi intensitatea gustului respectiv. Este cert faptul că nu numai structura chimică, ci şi greutatea moleculară influenţează gustul, şi anume substanţele cu mase moleculare mici vor fi sărate sau dulci, în timp ce substanţele cu greutate moleculară mai mare realizează gustul de amar. Cele cu greutate moleculară mult prea mare nu se pot dizolva şi, deci, nu produc nici o senzaţie. Sunt situaţii în care senzaţiile gustative pot avea modificări cantitative constând în scăderea (hipogeuzie) până la dispariţie a gustului (ageuzie), care pot fi genetice sau dobândite, prin lezarea unor zone din segmentul intermediar de conducere sau a zonei centrale corticale.

Pot exista, de asemenea, modificări calitative (disgeuzie şi parageuzie), atunci când se confundă senzaţiile gustative, cum ar fi cazul unor intoxicaţii sau al unor dereglări endocrine. În halucinaţiile gustative, subiectul realizează o senzaţie gustativă ce apare în lipsa unui stimul gustativ corespunzător – cum ar fi cazul unor afecţiuni ale sistemului nervos central.

Henning imaginează „prisma gusturilor", în care fiecare unghi reprezintă un gust fundamental, iar laturile prismei – o combinaţie a celor două gusturi vecine; fiecare punct din interiorul prismei va fi o rezultantă a gusturilor fundamentale.

Pragul gustativ reprezintă concentraţia minimă a substanţei solvite pentru a produce senzaţia gustativă minimală. Pragul gustativ diferă în funcţie de o serie de factori, printre care suprafaţa de stimulare, temperatura substanţei gustative (optimă pentru soluţii la 30–40°C), influenţa luminii (sensibilitatea gustativă scade la întuneric), prezenţa senzaţiei de foame, ştiind că foamea scade pragul pentru dulce şi sărat, în timp ce creşte cel pentru amar. De asemenea, pragul gustului depinde şi de o serie de factori psihologici, de starea de odihnă sau oboseală nervoasă, după cum poate suferi variaţii în faza gravidităţii. Pentru alegerea alimentelor participă şi analizatorul olfactiv care, împreună cu cel gustativ, dă posibilitate omului şi animalelor să se hrănească corespunzător şi să-şi asigure secreţia fiziologică a sucurilor digestive. Experimental s-a constatat că animalul îşi alege alimentele după necesităţile organismului, prin intermediul

analizatorului gustativ. Astfel, un animal adrenalectomizat va prefera apa sărată celei cu concentrație normală de clorură de sodiu. Cel paratiroidectomizat va alege apa cu mai multă clorură de calciu, în timp ce animalul injectat cu cantități mari de insulină își va alege alimentele dulci pentru hrană. Preferința pentru un gust sau altul este rezultanta unor procese nervoase centrale, și nu periferice, de la nivelul mugurelui gustativ, pentru că o serie întreagă de experimente pe animal au arătat că preferința gustativă poate fi produsă la animal chiar în absența modificărilor incluse în mugurele gustativ de către substanța respectivă. Preferința gustativă este, de asemenea, dominată de realizarea plăcerii sau neplăcerii față de substanța ingerată. Dacă o persoană se îmbolnăvește după consumul unui aliment, va avea imediat o aversiune pentru alimentul respectiv, care îi va crea neplăcere ori de câte ori îl va consuma sau numai îl va vedea. Prin antrenament poate crește sensibilitatea gustativă, încât se poate ajunge la o discriminare perfectă a gusturilor apropiate. Este cazul degustătorilor de vinuri și, în general, al persoanelor cu un deosebit rafinament alimentar.

În toate aceste cazuri, este vorba și de contrastul gustativ simultan sau succesiv, când se remarcă doar unul din cele patru gusturi fundamentale amestecate. Această calitate a recepției gustative este probabil completată de o funcționare perfectă a tuturor segmentelor analizatorului, în primul rând a zonei de proiecție corticală.

19.10.6. ADAPTAREA GUSTATIVĂ

Adaptarea gustativă apare atunci când stimulul gustativ acționează un timp îndelungat asupra receptorului. Prin mișcările limbii, prin cele de supt și de masticație se stimulează și alți receptori gustativi încă neadaptați. Dacă se produce stimularea progresivă și constantă a receptorilor gustativi, se observă o reducere a capacității funcționale prin apariția fenomenului de adaptare. Adaptarea este invers proporțională cu intensitatea și viteza cu care excitantul se răspândește pe suprafața limbii; orice modificare a intensității stimulului scade adaptarea pentru o anumită perioadă de timp, dar aceasta reapare la un nou stimul gustativ. Sub acțiunea prelungită a unui stimul, sensibilitatea gustativă poate diminua până la dispariție, fenomen care apare mai rapid pentru substanțele dulci și sărate.

În cadrul adaptării, sensibilitatea gustativă scade numai în raport cu categoria de stimuli aplicați și persistă sau se intensifică pentru ceilalți stimuli gustativi. După adaptare, restabilirea sensibilității gustative este evidentă, în special pentru gustul sărat și mai greu pentru cel amar. Adaptarea la periferia analizatorilor gustativi este legată atât de instalarea potențialului de receptor, cât și de mecanismul transmiterii acestuia spre dendrita primului neuron.

Procesele centrale ale adaptării sunt mai complexe și, probabil, legate de mecanismele electro-chimice ale repolarizării neuronilor din întregul circuit cortico-cortical și talamo-cortical de activare a zonei gustative.

19.10.7. EXPLORAREA GUSTATIVĂ

Oferind indicații deosebite în diferite boli, conturând aptitudini profesionale ale degustătorilor de vinuri și alimente, metodologia investigării gustului s-a dezvoltat progresiv. Se pot investiga papilele gustative izolate, diverse regiuni ale limbii sau întreaga sa suprafață.

Explorarea gustativă urmărește integritatea segmentului periferic al analizatorului, integritatea căilor de conducere și a centrilor corticali gustativi, apreciind existența senzației gustative, modul de răspuns la excitanții specifici, absența gustului în zona cercetată.

Metodele utilizate pentru investigarea gustului diferă după stimulul folosit: soluții apoase; substanțe solide sau gelatinoase; substanțe volatile; curent electric etc.

Utilizarea *soluțiilor apoase* pentru aprecierea funcției gustative se realizează prin:

- clătirea gurii cu soluția de cercetat, metodă ce exclude stimulii de altă natură (termici, presiune, tact, durere și miros, fumat), asigurând îndepărtarea prealabilă a resturilor alimentare prin clătirea cavității bucale cu apă distilată la 30°C și respectând o pauză de 40–60 s între aplicările substanței pe limbă, spre a evita adaptarea. Este, de altfel, metoda pe care o folosesc degustătorii profesioniști;
- tamponarea sau pensularea limbii, menținută de examinator cu o compresă de tifon, metodă care respectă, de asemenea, clătirea cavității bucale și pauzele dintre aplicările substanței, pentru a nu permite adaptarea. Se pot, de asemenea, aplica și soluții sub formă de picătură, permițând o perfectă dozare a substanței de cercetat. Soluțiile vor fi termostatate, iar concentrația lor va crește progresiv, utilizând în practică un set de 60 de flacoane prevăzute cu pipete, așezate într-o cutie portabilă. Este cea mai bună determinare a pragului pentru gusturile fundamentale;
- testul gradării stimulului – ca o metodă cantitativă relativ fidelă, care urmărește aprecierea concentrației unei singure picături dintr-o soluție situată pe o scară liniară absolută, de la 0–100, în care 100 reprezintă maximum de intensitate gustativă reclamată de subiect pentru substanța respectivă, înainte de începerea determinării. Răspunsurile se plasează pe curba concentrațiilor și se apreciază dacă sensibilitatea gustativă este păstrată. Neajunsul metodei constă în faptul că suprafața de contact a stimulului gustativ cu mucoasa linguală este prea mică și rezultatele investigării pot fi eronate.

În toate procedeele care urmăresc sensibilitatea gustativă, testarea se realizează simetric, pe ambele părți ale limbii în mod obligatoriu, urmărindu-se diferențele de sensibilitate sau apariția eventualelor confuzii ale gusturilor.

Metodologia explorării gustului prin aplicări de *substanțe solide* sau *gelatinoase* cuprinde un aspect mai complex, urmărindu-se și timpul de solvire în salivă a substanței de examinat. Modul de aplicare este variat:

- pulverizarea substanțelor fin măcinate;
- aplicarea de corpuri poroase îmbibate în soluțiile de cercetat;
- aplicarea cristalelor de sare de bucătărie sau de extract de gențiană, zahăr sau acid tartric;
- gelificarea soluțiilor prin adaos de gelatină 2%. Substanțele gelatinoase sunt utilizate pentru a testa sensibilitatea gustativă palato-faringiană, zonă în care lichidele aderă mai greu.

Utilizarea *substanțelor volatile* permite o mai bună dozare cantitativă a stimulului, dar și o mai corectă localizare a răspunsului.

Explorarea gustului cu *stimuli electrici* prezintă avantajul localizării precise a disfuncției gustative observate, utilizând un stimul la care se poate grada ușor intensitatea și care nu difuzează. În acest sens, electro-gustometria prin curent continuu este deosebit de fidelă și ușor de utilizat. Mecanismul „gustului electric" nu este pe deplin elucidat, dar se incriminează atât electroliza salivei, cât și stimularea directă a stimulilor gustativi. Stimularea elementelor receptoare gustative în această metodă se realizează folosind procedeul bipolar sau unipolar. Electrozii vor fi buni conducători de curent electric, cu suprafață mică și confecționați din material ușor, impolarizabil. Se folosesc pentru explorarea gustului electrozi din Ag sau din Ag–AgCl.

Metoda permite stabilirea excitabilității gustative, determinând reobaza și cronaxia gustativă, latența gustativă, frecvența de contopire a gusturilor. Prin această metodă se determină ușor pragul de stimulare și evoluția adaptării gustative. Pentru explorarea integrității funcționale a nervului facial se utilizează electrogustometria, procedeu asemănător cu audiometria.

În tulburările genetice, neurologice și endocrinologice, metoda se folosește cu mai mult succes decât cele descrise anterior. Precizia, rapiditatea și comoditatea (nu mai este necesară clătirea cavității bucale după fiecare concentrație) susțin utilizarea explorării sensibilității gustative prin stimuli electrici înaintea celorlalte metode, recomandând-o ca cea mai obiectivă dintre toate celelalte metode de explorare.

Metodele complexe permit, de asemenea, înregistrarea grafică a sensibilității gustative globale cu ajutorul gustometrului automat Bekesy sau individualizarea unei singure papile și aprecierea răspunsului său la un stimul gustativ.

Deși au multă obiectivitate, aceste metode nu s-au răspândit în practica medicală. Pentru investigarea corectă a analizatorului gustativ trebuie ținut seama de simptomatologia acestuia, de cauza genetică sau funcțională situată la nivelul segmentului periferic, de conducere sau al zonei de proiecție corticală, din bolile endocrine și metabolice.

De altfel, în medicina legală și în industria alimentară, analizatorul gustativ este de un real folos pentru decelarea unor substanțe toxice cu gust caracteristic.

19.11. ANALIZATORUL OLFACTIV

Mirosul, ca şi gustul, reprezintă un simţ chimic ce dă posibilitatea omului şi animalelor să-şi aleagă hrana şi să evite substanţele toxice cu miros specific. Excitarea gustativă va determina indirect excitarea olfactivă şi invers, încât cele două simţuri au reale conexiuni funcţionale.

Mirosul este simţul cel mai puţin cunoscut, datorită localizării segmentului său receptor în zona superioară a foselor nazale, zonă mai greu de abordat. Este un simţ foarte vechi din punct de vedere filogenetic, cu un rol deosebit la animale şi mai puţin la om.

19.11.1. PARTICULARITĂŢI STRUCTURALE

Mucoasa olfactivă este localizată în porţiunea superioară a septului nazal, medial pe faldurile cornetului nazal superior şi doar pe o mică porţiune a celui mijlociu, acoperind şi lama ciuruită a etmoidului, având o suprafaţă de aproximativ 2,4 cm^2 pentru fiecare fosă nazală.

În zonele amintite, mucoasa respiratorie prezintă unele modificări, fiind mai subţire şi conţinând un epiteliu şi un corion mai bogat vascularizate şi inervate atât senzitiv, cât şi vegetativ.

Epiteliul olfactiv conţine celule receptoare, celule de susţinere şi celule bazale.

Celulele receptoare olfactive (Schultze) se află răspândite printre celulele ciliate de tip respirator, în număr de aproximativ 100 milioane, considerate neuroni bipolari senzitivi derivaţi din sistemul nervos central.

Celulele bazale vor da naştere în mod continuu primelor două tipuri celulare (receptoare şi de susţinere), printr-o diferenţiere morfologică şi funcţională.

Celulele de susţinere, cu formă prismatică, prezintă la extremitatea apicală cili. Conţin granulaţii de caroten sau esteri ai vitaminei A, ce nu au rol deosebit în funcţia acestor celule. În afara rolului de susţinere, aceste celule au şi un rol trofic pentru epiteliul olfactiv.

Celulele receptoare olfactive se găsesc răspândite printre cele de susţinere. Prelungirea lor dendritică se îndreaptă către suprafaţa mucoasei nazale, depăşind celulele de susţinere. Prelungirea dendritică se termină cu o dilataţie („buton olfactiv") ce conţine 6–8 granulaţii, de pe suprafaţa căreia se exteriorizează mici perişori bogaţi în filamente, un fel de microvilozităţi. Aceşti cili olfactivi, cu diametrul de 0,3 μm şi lungimea de 50–150 μm, vor proemina pe mucoasa olfactivă.

Substanţa odorantă din atmosferă intră în contact cu cilul olfactiv prin intermediul mucusului secretat de către glandele Bowmann.

Axonii celulelor receptoare sunt fibre slab mielinizate, care, după unire, străbat lama ciuruită a etmoidului, realizând nervii olfactivi, ce vor face sinapsă cu celulele mitrale din bulbii olfactivi (al doilea neuron al căii olfactive). Citoplasma celulelor senzoriale olfactive conţine un bogat dispozitiv mitocondrial, iar microscopul electronic a pus în evidenţă suprafeţe de contact atât între celulele senzoriale, cât şi între acestea şi celulele de susţinere.

Corionul reprezintă suportul conjunctiv al epiteliului. Este format din ţesut conjunctiv lax, în care se găsesc frecvente fibre elastice ce realizează o reţea, în ochiurile căreia sunt prezente vase limfatice şi fibre nervoase amielinice. Corionul realizează atât fixarea epiteliului, cât şi vascularizarea adecvată a acestuia, independentă de cea a mucoasei respiratorii.

Glandele mucigene Bowmann, ce se deschid la suprafaţa epiteliului senzorial vor secreta mucusul ce va influenţa proprietăţile fizice şi chimice ale excitantului odorant, probabil prin reacţii redox, producând modificările potenţialului membranar de repaus al cililor olfactivi, cu apariţia potenţialului de receptor (fig. 19.43).

Calea de conducere a analizatorului olfactiv este reprezentată de axonii celulelor olfactive (ce constituie primul neuron al căii), grupaţi în fascicule de 20–30 de fibre, ce vor străbate lama ciuruită a etmoidului şi vor forma nervul olfactiv. Aceste fibre fac sinapsă cu dendritele celui de-al doilea neuron, reprezentat de celulele mitrale din bulbii olfactivi, realizând o formă complexă de sinapsă, denumită

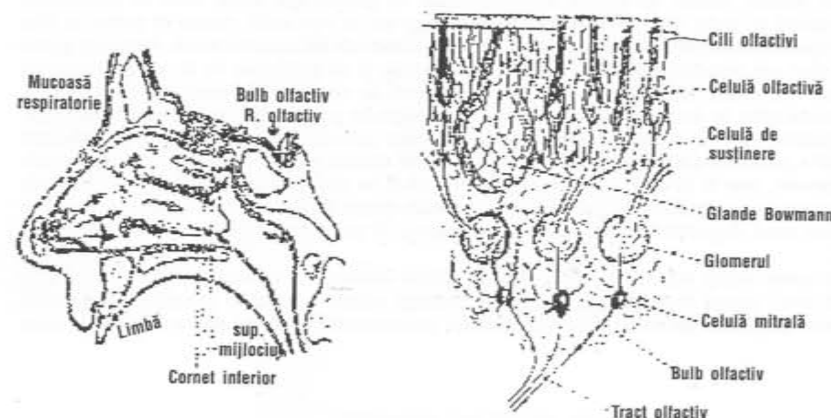


Fig. 19.43. Mucoasa olfactivă – plasare şi aspect microscopic.

glomerul olfactiv. Axonii celulelor mitrale vor forma tracturile olfactive, ce se vor îndrepta spre zonele de proiecţie corticală.

Proiecţia corticală: la extremitatea sa posterioară, tractul olfactiv se bifurcă în două bandelete mici (striuri olfactive), care vor avea direcţii diferite. Bandeleta olfactivă externă se va termina în uncusul hipocampului, iar cea mediană în partea anterioară şi inferioară a ciocului corpului calos (septum). Între aceste două arii de proiecţie din paleocortex există numeroase relaţii anatomice şi funcţionale, care leagă septul de uncusul hipocampic.

Ramul maxilar al trigemenului va conduce şi el influxuri olfactive din zona mucoasei respiratorii superioare. În realizarea unei imagini olfactive complexe, pe lângă analizatorul olfactiv participă şi cel gustativ, cât şi sensibilitatea senzitivă din această regiune.

La om, zona corticală a olfacţiei prezintă şi funcţii asociative – psiho-emoţionale şi comportamentale, dar şi funcţii viscero-reglatoare.

Căile nervoase ce părăsesc nucleul amigdalian şi uncusul hipocampic (cortex – entorinar) joacă un rol deosebit pentru realizarea olfacţiei. Aceste fibre, după releul în corpii mamilari, realizează atât tractul mamilo-talamic Vic d'Azir, prin intermediul căruia se transmit impulsuri extrapiramidale legate de olfacţie, cât şi tractul mamilo-tegmentar, prin care se comandă orientarea capului şi ochilor spre o sursă olfactivă, cu participarea tracturilor extrapiramidale tecto- şi reticulo-spinale. Tot din fasciculul de fibre ce pleacă din fornix se desprind unele de releu, cu nucleul habenular, după care, prin intermediul substanţei reticulate, vor pleca impulsuri ce vor comanda reacţii vegetative în muşchii interesaţi în olfacţie. Este cazul reacţiilor somatice din adulmecare, ce orientează corpul şi, în special, capul spre sursa olfactivă, dar, în acelaşi timp, modifică şi ritmul respirator. Probabil că şi oliva bulbară este interesată în aceste procese, cât şi tractul olivo-spinal.

Cu alte cuvinte, tracturile olfactive se vor proiecta în două zone diferite, şi anume, în aria olfactivă mediană şi în cea laterală (fig. 19.44). Zona olfactivă mediană include formaţiuni plasate superior şi anterior faţă de hipotalamus, cum ar fi septum pelucidum, girul subcalos, trigonul olfactiv, cât şi porţiunea mediană a substanţei perforate anterioare (centrii primari ai olfacţiei).

Aria olfactivă laterală cuprinde zona prepiriformă, uncusul hipocampic, zona laterală a substanţei perforate anterioare şi o parte a nucleilor amigdalieni (centrii secundari ai olfacţiei).

Ariile secundare olfactive vor comanda răspunsul emoţional al olfacţiei din cursul stărilor de frică, al plăcerii, al actului sexual etc. şi vor avea strânse legături funcţionale cu cortexul temporal şi cel

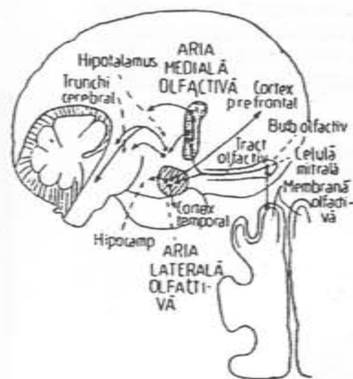


Fig.19.44. Proiecția corticală a sensibilității olfactive.

prefrontal. Distrugerea experimentală a acestor arii afectează răspunsul primar olfactiv, cum ar fi lingerea buzelor sau salivația produsă de mirosul unor alimente, încât această zonă poate fi considerată în realitate adevăratul cortex primar olfactiv.

Zona olfactivă corticală are și rol inhibitor asupra neuronilor mitrali din bulbul olfactiv, trimițând spre aceștia impulsuri de comandă inversă. Dacă celulele mitrale au o activitate prea intensă, excitând cortexul olfactiv prin impulsuri prea frecvente, acesta are posibilitatea să limiteze ritmul descărcărilor celulelor mitrale prin circuite de *feed-back* negativ de protecție corticală.

Între centrii primari și secundari ai olfacției, cât și între aceștia din urmă și talamus, hipotalamus și trunchiul cerebral, se realizează numeroase conexiuni funcționale ce participă la formarea arcurilor reflexe legate de miros.

19.11.2. STIMULAREA RECEPTORILOR OLFACTIVI

Pentru ca o substanță să fie considerată stimul olfactiv trebuie să îndeplinească mai multe condiții. În primul rând, să fie volatilă și să ajungă în concentrație suficientă la nivelul superior al foselor nazale, cât și solubilă în apă, pentru a se putea dizolva în stratul de mucus ce acoperă zona olfactivă, în vederea excitării cililor celulelor senzoriale de la acest nivel. Deoarece în structura cililor olfactivi cât și a membranei celulelor olfactive se găsesc lipide în cantitate mare, substanțele odorante trebuie să fie și liposolubile, în vederea unui contact mai intim cu receptorul.

Odată cu aerul inspirat, diversele substanțe din mediul înconjurător ajung în zona superioară a foselor nazale, unde, dacă îndeplinesc condițiile de mai sus, vor excita cilii olfactivi și vor da naștere unui potențial de receptor ce se va propaga prin segmentul de conducere sub forma impulsurilor nervoase. Dacă se plasează un electrod de culegere pe suprafața mucoasei olfactive, se înregistrează un potențial bioelectric. Introducerea în cavitatea nazală a unei substanțe odorante negativează potențialul și-l menține prezent atât timp cât în fosa nazală persistă stimulul olfactiv. Dacă se înregistrează acest potențial, graficul obținut va fi electroolfactograma, care nu este altceva decât însumarea potențialelor de receptor a tuturor celulelor olfactive excitate.

Amplitudinea și frecvența potențialului sumat vor depinde direct proporțional de logaritmul intensității stimulului olfactiv, ceea ce denotă faptul că receptorii olfactivi sunt traducătorii acțiunii stimulului în influx nervos, fenomen întâlnit la toți analizatorii.

19.11.3. SENZAȚIA OLFACTIVĂ

Deși omul este considerat un microsmatic, datorită zonei olfactive și a proiecției corticale restrânse, el este, totuși, capabil să recunoască o gamă largă de mirosuri. Este greu de stabilit și de clasificat substanțele odorante ce realizează senzația primară olfactivă. Înregistrarea potențialelor de acțiune din diverse puncte ale căilor nervoase olfactive a pus în evidență prezența unui număr de șapte clase de substanțe olfactive, care excită separat celulele receptoare olfactive.

Aceste categorii de stimuli olfactivi includ camforul, moscul, mirosul florilor, al eterului, mirosul mentolat înțepător și putred. În ultimii ani, cercetările de neurofiziologie arată că există peste 50 de senzații primare olfactive, arătând cât de vast poate fi excitat acest analizator comparativ cu cel gustativ, impresionat doar de patru gusturi fundamentale, sau cu analizatorul optic, sensibil doar la trei culori primare. În funcție de sensibilitatea olfactivă și de antrenament, se pot obține chiar peste 50 de senzații olfactive.

Formarea senzației olfactive are la bază cele două teorii, chimică și fizică, care încearcă să explice specificitatea de răspuns doar la anumiți stimuli ai celulelor senzoriale olfactive.

Conform teoriei chimice, se admite apariția anumitor reacții chimice între moleculele excitantului olfactiv și elementele de structură ale cililor receptori. Răspunsul tradus în celula receptoare va rezulta din interacțiunea chimică a celor două structuri și va fi specific pentru fiecare stimul olfactiv. Datorită reacțiilor ce au loc între moleculele excitantului și ale receptorului, va apărea modificarea permeabilității membranei cililor olfactivi față de ionii de Na^+ și K^+, cu apariția potențialului de receptor în celula senzorială olfactivă, ce va crea impuls nervos propagabil prin căile nervoase până la zonele centrale corticale.

Teoria fizică aduce în discuție existența unor locusuri pe cilii olfactivi, unde are loc adsorbția substanței olfactive, fenomen ce se produce selectiv pe celulele receptoare. Teoria este susținută și de faptul că multe substanțe care au proprietăți chimice foarte diferite, dar cu configurația moleculară identică, realizează aceeași senzație olfactivă; înseamnă că proprietățile fizice ale stimulului olfactiv au o importanță mai mare decât cele chimice pentru formarea senzației de miros specific.

Din punct de vedere chimic, majoritatea substanțelor odorante fac parte din grupele IV–VII ale tabelului Mendeleev, iar greutatea lor moleculară se plasează între 17 (amoniac) și 300 (terpen).

Substanțele chimice cu greutate moleculară mică excită în special zona trigemenului, producând lăcrimarea, iar cele cu greutate moleculară mare sunt excitanți ai mucoasei olfactive. Pe măsura creșterii greutății moleculare, intensitatea mirosului este mai mare, dar numai până la un punct, după care mirosul dispare. Compușii aromatici au un miros mai pronunțat decât cei olfactivi, în funcție de numărul de atomi și ai catenelor laterale, dar tot până la un maximum, după care nu se mai percepe nici un miros.

Pentru proprietățile odorante ale substanțelor interesează solubilitatea în apă și lipide, viteza de difuziune, presiunea vaporilor rezultați din volatilizarea substanței respective. Interesează, de asemenea, calitățile tensioactive și gradul de adsorbție a substanțelor mirositoare pe membrana cililor olfactivi, știind că și vaporizarea va fi stimulată de temperatura crescută, de luminozitate etc.

Pentru obținerea unei senzații olfactive corecte, organul olfacției trebuie îndreptat spre sursa mirositoare, iar stimulul olfactiv trebuie să aibă o anumită concentrație în aerul inspirat. Este vorba și de reflexul de adulmecare, mai bine reprezentat la animale decât la om.

S-a încercat o clasificare a substanțelor odorante după structura lor chimică și după răspunsul olfactiv și s-a observat că sunt substanțe identice chimice care dau senzații olfactive diferite, după cum sunt substanțe cu structură chimică diferită dar care creează aceeași senzație olfactivă sau amestecuri de senzații olfactive.

Pentru explorarea capacității olfactive s-a admis o altă clasificare a substanțelor odorante, și anume:
- substanțe olfactive pure (O), care activează numai receptorii olfactivi;
- substanțe trigeminale pure (T), care activează doar receptorii trigeminali;
- substanțe olfacto-trigeminale (O+T), realizând excitare olfactivă și trigeminală;
- substanțe olfacto-gusto-trigeminale (O+G+T), care excită toate tipurile de receptori din zonă.

Mirosul are și o componentă afectivă, realizând plăcere sau neplăcere. De aceea se consideră că mirosul este mai important decât gustul în alegerea produselor alimentare. Dacă mirosul unui aliment a produs unei persoane o senzație dezagreabilă, la al doilea contact cu același miros vor apărea o totală aversiune, greață sau vomă. Este de amintit și faptul că un anumit miros al femelei atrage masculul, denotând că simțul mirosului are și o deosebită importanță pentru viața sexuală.

Pragul olfactiv se referă la cea mai mică concentrație în aer a unei substanțe odorante, capabilă să realizeze o senzație olfactivă. Ca exemplu poate fi luat metilmercaptanul, ce poate fi sesizat la o concentrație de numai 1/25 000 000 000 mg într-un ml aer. Din acest motiv, metilmercaptanul se amestecă în cantități mici cu gazul natural pentru a fi depistate precoce defecțiunile din instalațiile tehnice ale acestuia. Este destul de dificilă determinarea pragului olfactiv al unei oarecare substanțe și necesită cooperarea perfectă a subiectului.

Valoarea pragului olfactiv depinde de structura chimică a substanței odorante și de sensibilitatea olfactivă a persoanei de examinat.

Lumina amplifică sensibilitatea olfactivă, după cum temperatura crescută o reduce.

Sensibilitatea olfactivă crește progresiv de la vârsta de 5 ani spre 25 de ani, după care se constată o scădere a acesteia. Foamea stimulează olfacția, în timp ce sațietatea o diminuează. Experiența practică a pus,

de asemenea, în evidenţă o sensibilitate olfactivă mai crescută la femei faţă de bărbaţi, în special în perioada ovulaţiei şi a graviditătii.

Sunt situaţii în care pot fi sesizate separat sau simultan mirosuri din amestecuri odorante, după cum mirosurile puternice inhibă pe cele slabe.

În cazul afectării segmentului intermediar al analizatorului olfactiv sau a mucoasei nazale, unde este prezent receptorul, se constată reducerea sensibilităţii olfactive (hiposmie) sau dispariţia sa totală (anosmie).

Tumorile de lob temporar sau de uncus hipocampic pot realiza creşterea exagerată a sensibilităţii olfactive (hiperosmie), până la producerea halucinaţiilor olfactive.

19.11.4. ADAPTAREA OLFACTIVĂ

În cazul în care un excitant olfactiv acţionează un timp prea îndelungat, sensibilitatea olfactivă se reduce progresiv, până la dispariţie. Este fenomenul de adaptare a receptorului faţă de mirosul respectiv, deşi se constată, în acelaşi timp, persistenţa sensibilităţii pentru alte mirosuri.

După un timp în care excitantul ce a produs adaptarea nu mai acţionează asupra receptorului olfactiv, sensibilitatea acestuia revine.

Se descriu o *adaptare heterogenă*, când se pierde sensibilitatea olfactivă pentru amestecuri odorante, şi *adaptarea omogenă*, pentru o anumită substanţă mirositoare.

Adaptarea olfactivă, ca şi cea gustativă, este o formă de apărare a receptorului faţă de un excitant puternic şi persistent, cum este cazul muncitorilor din industria parfumurilor.

19.11.5. EXPLORAREA FUNCŢIEI OLFACTIVE

Olfactometria reprezintă metoda de apreciere a capacităţii senzoriale a analizatorului olfactiv. Se disting o olfactometrie subiectivă, bazată pe sinceritatea subiectului investigat, şi o olfactometrie obiectivă, bazată pe date culese independent de voinţa subiectului; ambele metode disting o olfactometrie cantitativă (de acuitate olfactivă) şi una calitativă.

Olfactometria cantitativă stabileşte gradul acuităţii olfactive pentru diferite mirosuri.

Olfactometria calitativă stabileşte pragul şi oboseala olfactivă, discriminarea sau fineţea rămânând de ordin experimental, nefiind utilizate în clinică.

Pentru ambele metode, în olfactometria subiectivă se cunosc aparate relativ simple: olfactometrul Zwardemaker, olfactometrul Elberg, fiecare prezentând avantaje şi dezavantaje.

Olfactometria obiectivă are posibilitatea aprecierii stimulului aplicat indiferent de voinţa subiectului, un astfel de exemplu îl constituie olfactometrul Castello-Bilotti. De altfel, în acelaşi sens poate fi utilizată şi olfactometria parenterală, cu investigarea sensibilităţii afective bazată pe teste de sinceritate.

19.12. FUNCŢIILE MOTORII ALE SISTEMULUI NERVOS

Concepută sub forma unei veritabile scheme cibernetice, întreaga activitate motorie a organismului a ajuns la o înaltă perfecţionare pe baza cooperării unui întreg lanţ de circuite neuronale aferente şi eferente, interconectate labil în cele mai diverse moduri.

O astfel de schemă stă de altfel la baza evoluţiei comportamentului motor uman, asigurând dezvoltarea unui complex de deprinderi motrice cu largi implicaţii funcţionale.

În acest ansamblu, un rol crucial îi revine axului cerebro-spinal, cu sistemul său de conducere periferică senzitivo-motorie, ataşat structurilor receptoare (kinestezice), pe de o parte, şi efectoare (musculare), pe de altă parte. Perfecţionarea funcţiilor motorii ale SNC apare, deci, ca o formă superioară a adaptabilităţii organismului la mediul înconjurător, strâns condiţionată de dezvoltarea din ce în ce mai complexă pe scara

filogenetică a etajului său superior, scoarţa cerebrală, în expresia cea mai evoluată cunoscută sub numele de „neocortex".

Informaţiile privind necesitatea şi desfăşurarea diverselor activităţi motorii adaptate circumstanţelor de viaţă ale organismului sunt conduse pe căile sensibilităţii generale şi integrate la diverse etaje ale axului cerebro-spinal, deciziile motorii aparţinând unuia sau mai multor centri motori, cu origine medulară, bulbară sau protuberanţială, în strânsă dependenţă cu cei de la nivelul nucleilor cenuşii bazali, cerebelului şi cortexului cerebral.

În acest cadru, centrii motori medulari şi ai trunchiului cerebral sunt implicaţi în acţiuni reflexe, stereotipe, semiautomate sau automate, unice sau ritmice, necesare pentru realizarea anumitor mişcări, în timp ce cortexul cerebral, nucleii cenuşii centrali, alături de cerebel dirijează motilitatea în ansamblu, declanşând, oprind sau modulând mişcările îndreptate spre un anumit scop.

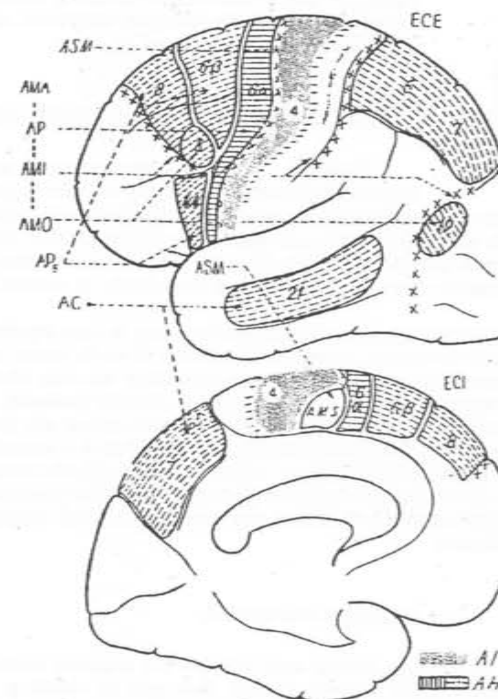


Fig. 19.45. Arii corticale motorii. ASM, aria somato-motorie (4). AMA, aria motricităţii automate. AP, aria parapiramidală (6). AMI, aria motorie inhibitoare (2S, 4S, 8S, 9S). AMO, aria motricităţii oculare (8, 19). AC, aria de coordonare cortico-cerebeloasă (5, 7, 8, 21). AP_s, aria psiho-motoare(6, 8, 44). AMS, aria motricităţii suplimentare. ECE–ECI, feţele externă şi internă ale emisferelor cerebrale. AI, aria motricităţii ideocinetice. AH, aria motricităţii holocinetice.

Declanşarea unor asemenea activităţi motorii complexe este realizată deopotrivă prin acte reflexe (inconştiente) şi voliţionale (conştiente), care au ca suport anatomic binecunoscutele arcuri reflexe şi, respectiv, diverşi centri motori de comandă voluntară conectaţi la căile de conducere ale mesajului efector.

Câteva date anatomo-fiziologice privind topografia şi implicaţiile unor astfel de structuri dispuse de-a lungul axului cerebro-spinal permit o privire analitică şi sintetică asupra funcţiilor motorii ale sistemului nervos central.

19.12.1. ZONE ŞI CENTRI MOTORI

19.12.1.1. Cortexul motor

Implicat atât în elaborarea şi controlul mişcărilor voluntare precise şi fine (motricitatea ideocinetică – telecinezie), cât şi a celor semivoluntare sau automate reflexe şi posturale (motricitatea holocinetică), cortexul motor şi-a extins teritoriul său de acţiune în procesul de perfecţionare a unor variate deprinderi motorii prin intermediul a patru tipuri de arii, şi anume: aria motricităţii voluntare, ariile motricitatii semivoluntare sau automate, ariile de coordonare cortico-cerebeloasă şi ariile psiho-motorii (fig. 19.45)

Aria motricităţii voluntare. Situată la nivelul frontalei ascendente, corespunzător ariei 4 Brodman, aceasta este cunoscută sub numele de cortex motor primar, aria somato-motorie, aria electromotorie, aria precentrală sau rolandică, fiind punctul de plecare al căilor piramidale cortico-nucleară şi cortico-medulară.

Stimulările suprafeţei sale şi studiul potenţialelor evocate în paralel cu observaţiile diverselor acte motorii corespunzătoare acestora au permis să se localizeze cu precizie diverşi centri motori ai unor grupe musculare implicate în anumite funcţii motorii. Importanţa teritoriului rezervat unei anumite funcţii motrice este proporţională nu atât cu mărimea grupelor musculare care participă la realizarea ei, ci mai cu seamă cu caracterul precis şi nuanţat al unei astfel de funcţii.

Fig. 19.46. Homunculus cortical: proiecţia corticală somato-motorie şi senzitivă (Penfield şi Rasmussen, 1950).

Astfel, la maimuţa păianjen, aria corticală care comandă mişcarea cozii este în particular foarte dezvoltată, în timp ce, la porc şi mistreţ, o reprezentare importantă este ataşată regiunilor botului, iar la iepuri şi rozătoare aria masticatoare are o întindere excepţională.

În acest sens, este justificată la om proiectarea mâinii aproape pe o treime din întreaga zona senzitivo-motorie a scoarţei cerebrale. Astfel încât, aspectul clasic de *„homunculus"* al reprezentării motricităţii conştiente apare sub o formă asimetrică, cu mâna şi capul de proporţii exagerate aşezate în jos, la nivelul ariei 4 (fig.19.46).

Teritoriul inferior, corespunzător de jos în sus muşchilor laringelui, limbii şi gâtului, cât şi cei ai feţei se proiectează în fasciculul cortico-nuclear sau geniculat, iar restul – în cel cortico-medular al sistemului piramidal.

De altfel, în majoritatea cazurilor, ariile de proiecţie a unor segmente ale corpului se intrică cu ariile de proiecţie a segmentelor învecinate, la nivelul fiecărei emisfere existând o predominanţă a părţii controlaterale a corpului şi membrelor, cu excepţia zonei cefalice, la care proiecţia homolaterală este apreciabil de extinsă.

Un om privat de circumvoluţiunile frontale ascendente este definitiv şi total paralizat, excluzând păstrarea unor acte motorii reflexe spinale în forma lor cea mai simplistă.

Ariile motricităţii semivoluntare sau automate. Cunoscută şi sub denumirea de motricitate „holocinetică", în realizarea actelor motorii automate iau parte aria parapiramidală, aria motorie suplimentară, aria motorie inhibitoare sau supresoare, alături de ariile oculomotorii frontale şi occipitale.

Aria parapiramidală. Este situată anterior ariei 4, ocupând 1/3 din restul frontalei ascendente şi partea posterioară a zonelor F_1, F_2 şi F_3 din aria a 6-a Brodman. Denumită şi aria motorie secundară, aceasta este în conexiune cu nucleii bazali şi formaţiunea reticulată mezencefalică, asigurând armonizarea gestului voluntar precis în coordonarea cu mişcările de însoţire ataşate aşa-zisei „motricităţi holocinetice".

Aria motorie suplimentară. Pusă în evidenţă de Penfield şi Woolsey în zona anterioară a lobului paracentral al frontalei ascendente, ea ar interveni fără îndoială în motricitatea holocinetică legată de mişcările asociate ale muşchilor trunchiului, ai centurii şi rădăcinilor membrelor, prin intermediul ariei motorii primare. În acelaşi timp, aria suplimentară ar acţiona în măsură egală prin mecanisme independente de cortexul motor primar, contribuind în special la activitatea motorie controlaterală.

Aria motorie inhibitoare. Denumită şi aria supresoare, sau aria 4S, cu sediul înaintea ariei 4, ea este antrenată în conexiune cu nucleii bazali şi, în special, cu formaţiunea reticulată talamică în întreţinerea unei inhibiţii motorii, care moderează mişcările. Astfel de zone ar mai fi semnalate şi la nivelul ariilor oculomotorii frontale (5S) şi occipitale (19S), cât şi al celor extrapiramidale parietale (2S).

Excluderea acestei arii determină o puternică hipertonie şi o redoare a mişcărilor, ceea ce explică spasticitatea întâlnită în hemiplegia de tip central.

Ariile oculomotorii. Responsabile de mişcările conjugate ale capului şi ochilor, acestea cuprind doi centri: *centrul oculomotor frontal*, localizat în aria 8 Brodman la piciorul lui F_2 care, prin acţiunea sa încrucişată, îndreaptă privirea şi roteşte capul la stânga sau dreapta; *centrul oculomotor occipital*, localizat în aria 19, cu rol esenţial reflex.

Arii de coordonare cortico-cerebeloase. Sunt răspândite practic în majoritatea cortexului conţinător al celulelor piramidale, reprezentând originea fasciculelor fronto-parieto-occipito-temporo-ponto-cerebeloase, din care cei mai importanţi sunt fasciculul frontal şi cel temporo-pontic. Implicate în coordonarea dinamică a activităţii motorii, acestea fac conexiune cu neocerebelul şi, printr-un circuit dento-rubro-talamic, închid bucla cu cortexul motor.

Ariile psiho-motorii. Situate în regiunea prefrontală, ele ocupă aria 6 (sectorul 6B) şi aria 8, intercalându-se cu zonele activităţii motorii automate.

Incluzând principalii centri ai elaborării mişcării, aceste arii sunt în acelaşi timp mediul fenomenelor de „praxie", legate de elaborarea unor anumite activităţi motorii, cum ar fi: „vorbirea", cu centrul motor localizat la piciorul frontalei ascendente şi F_1 (a cărui paralizie determină „anartria"), sau „scrierea", cu centrul situat la piciorul lui F_2 în aria 6 (a cărui afectare poate duce la „agrafie").

În accepţiunea clasică, neuronii ariilor psiho-motorii 6 şi 8 sunt consideraţi ca fiind la originea circuitelor plurineuronale, aşa-zisele „extrapiramidale", cu proiecţie subcorticală, având, în acelaşi timp, numeroase conexiuni corticale cu aria 4 somato-motorie.

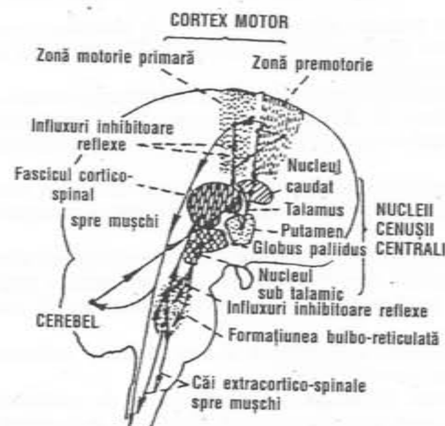


Fig. 19.47. Formaţiuni motorii subcorticale (Guyton, 1974).

19.12.1.2. Formaţiuni motorii subcorticale

Dacă ariile motorii ale cortexului sunt implicate în declanşarea diverselor acte motorii, asigurând, în acelaşi timp, elaborarea, memorizarea şi controlul înlănţuirii lor, menţinerea, ajustarea, precizia, durata şi amplitudinea acestora sunt sub controlul a numeroase structuri subcorticale, începând de la nucleii cenuşii centrali, trunchi cerebral, măduvă, şi terminând cu cerebelul, ca formaţiune bine distinctă în derivaţie la axul cerebro-spinal (fig. 19.47).

Unele date suplimentare privind interacţiunea unor astfel de formaţiuni în activitatea motorie integrativă a SNC sunt consemnate în cadrul prezentării separate a acestora la capitolele respective, expunerea de faţă rezumându-se doar la unele aspecte sintetice.

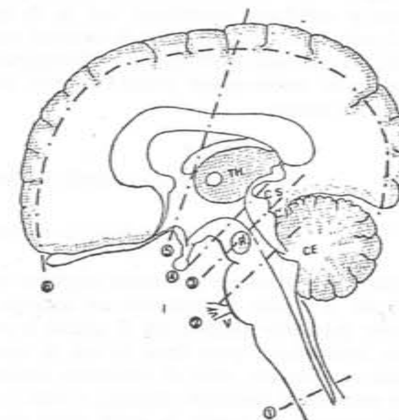
Nucleii cenuşii centrali (nucleii bazali). Situaţi în profunzimea emisferelor cerebrale, aceştia sunt implicaţi în controlul majorităţii mişcărilor corporale inconştiente, stereotipice şi al celor complexe semivoluntare, ca mersul, cursa, schimbarea direcţiei etc., alături de cele care asigură dezvoltarea posturilor corporale necesare îndeplinirii unor funcţii specifice. Se pare că nucleii cenuşii centrali ar juca, de asemenea, un rol important în programarea şi elaborarea unei întregi game de activităţi motorii din cele mai diverse, astfel:

- *nucleul caudat* controlează mişcările de ansamblu ale corpului, care acompaniază mişcările voluntare;
- *putamenul* intervine în asociere cu nucleul caudat pentru controlul mişcărilor de ansamblu care întovărăşesc mişcările voluntare. Aceşti doi nuclei funcţionează în cooperare cu cortexul motor pentru controlul unor variate tipuri de mişcări;
- *globus pallidus* ar controla plasarea diverselor părţi ale corpului atunci când un subiect întreprinde o mişcare complexă;
- *nucleul subtalamic* şi zonele vecine ar controla mişcarea de marş şi chiar unele mişcări corporale ritmice de ansamblu.

Tulburările motricităţii întâlnite în afecţiunile nucleilor cenuşii centrali la om sunt de tip hiper- sau hipokinetic. Bolile hiperkinetice în care există mişcări excesive şi anormale sunt: coreea, atetoza şi balismul. În boala Parkinson întâlnim deopotrivă atât simptome hiper-, cât şi hipokinetice.

Trunchiul cerebral. Prin structurile sale bulbare, pontine şi mezencefalice (tuberculi cvadrigemeni, pedunculi cerebrali), trunchiul cerebral reprezintă o importantă staţie cu rol motor atât prin prezenţa nucleilor nervilor cranieni, a unor formaţiuni extrapiramidale sau a unor centri reflecşi, cât şi prin trecerea

Fig. 19.48. Reprezentarea schematică a diverselor secţiuni ale nevraxului. CE, cerebel. CI, colicul inferior. CS, colicul superior. R, nucleul roşu. TH, talamus. V, rădăcina trigemenului. 1, animal spinal. 2, animal medio-pontic pretrigeminal. 3, animal decerebrat transrubric (Sherrington). 4, animal mezencefalic. 5, animal talamic. 6, animal decorticat (Morin, 1971).



unor importante căi motorii sau conectarea la acestea, alături de reţeaua polineuronală a formaţiunii reticulate, astfel:

- implicat în activitatea motorie reflexă, trunchiul cerebral este sediul unor importante reflexe la nivel bulbar (deglutiţie), protuberanţial (cornean şi auditiv de clipire, auditivo-oculogir, masticator de sugere) şi mezencefalic (oculo-cefalogire, pupilare, posturale de redresare şi statokinetice);
- prin centrii tectali, trunchiul cerebral constituie un important sediu de integrare neuro-motorie, în strânsă legătură cu căile reflexe vizuale, prin tuberculii cvadrigemeni anteriori, şi cele auditive, prin tuberculii cvadrigemeni posteriori;
- ca origine a căilor descendente vestibulare şi reticulare, acesta intervine în reglarea reflexă posturală, facilitând reflexele medulare miotatice. Rolul lor în activitatea tonică posturală este evidenţiat de secţiunile trunchiului cerebral efectuate experimental la diverse niveluri, cu obţinerea unei aşa-zise „rigidităţi" de decerebrare, care reprezintă o stare de hiperactivitate a reflexelor miotatice (fig. 19.48);
- prin intermediul reţelei polineuronale a formaţiunii reticulate, de-a lungul teritoriului bulbo-mezencefalic, trunchiul cerebral intervine în reactivitatea tonică posturală prin componentele sale activatoare şi inhibitoare legate, în acelaşi timp, de binecunoscuta stare de „veghe sau somn".

Considerată ca un veritabil nod al sistemelor encefalice de reglare tonică, formaţiunea reticulată îşi exercită efectele prin intermediul motoneuronilor alfa şi gamma, cuplaţi funcţional în cadrul unui sistem de retrocontrol. În acest sistem, se pare că majoritatea conexiunilor se stabilesc în principal cu motoneuronii gamma-statici, intricaţi în controlul activităţii posturale (fig. 19.49).

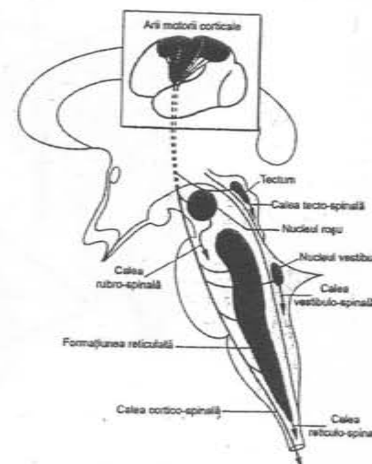


Fig. 19.49. Formaţiunile şi căile cortico-subcorticale implicate în activitatea tonică posturală.

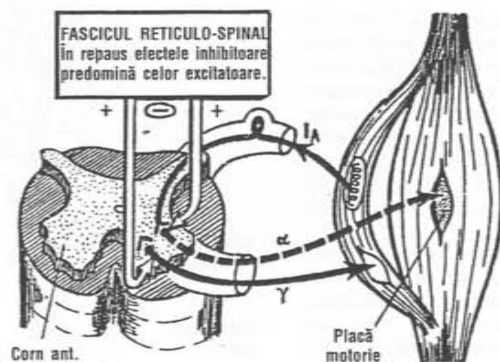


Fig. 19.50. Controlul reticulat al reflectivității tonice medulare prin motoneuronii cuplului alfa-gamma.

19.12.1.3. Măduva spinării

Prin formațiunile sale de conducere și activitate reflexă, măduva ocupă un loc aparte în cadrul activității motorii voluntare și reflexe, fiind sediul căii finale a sistemelor piramidale și extrapiramidale conectate la rețeaua motorie periferică a neuronilor alfa și gamma (fig. 19.50).

Modularea reflectivității tonice prin intermediul acestui cuplu alfa-gamma asigură o adaptare continuă a tonusului bazal, postural și de expresie, permițând declanșarea, menținerea și finalizarea diverselor acte motorii reflexe, cu punct de plecare medular sau supramedular, alături de cele voluntare, cu punct de plecare cortical.

În acest sens, acțiunile medulare experimentale (animal spinal) sau accidentale (fractură de coloană) sunt însoțite de pierderea definitivă a motricității voluntare, alături de o areflexie temporară, cunoscută sub numele de „șoc spinal"; ulterior are loc o trecere printr-o hiperexcitabilitate pe flexori, apoi pe extensori, cu predominanța unei spasticități și hiperreflectivități medulare.

Astfel, paralizia postsecțională medulară, cel puțin în parte, poate fi interpretată prin pierderea motricității gamma private de influențele facilitatoare supraspinale. Din contră, „rigiditatea" de decerebrare ar fi rezultatul unei „crampe fusale", datorită stimulării excesive cu punct de plecare supraspinal a motoneuronilor gamma prin neuronii trunchiului cerebral situați sub secțiune.

Existența motoneuronilor alfa tonici și fazici, atașați fibrelor musculare extrafusale, cât și a celor gamma statici și dinamici, atașați fibrelor intrafusale, prin influențele periferice medulare și supramedulare, atrag atenția asupra modului și a locului pe care îl ocupă etajul medular în activitatea motorie, de la simple acte reflexe sau semiautomate, până la câștigarea unor complicate deprinderi motrice, fie ele stereotipe, automate, fie ele conștiente, voluntare.

19.12.1.4. Cerebelul

Plasat în derivație cu axul cerebro-spinal, această formațiune participă la diverse activități motorii (de postură și echilibru, activitate tonică și de coordonare a mișcărilor), prin cele trei sisteme diferențiate filogenetic și anatomo-fiziologic: arhicerebelul, paleocerebelul și neocerebelul.

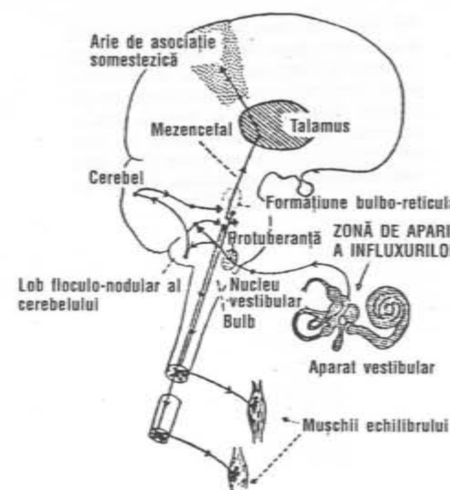


Fig. 19.51. Cerebelul și funcția motrică: controlul reflectivității labirintice și statokinetice de echilibrare.

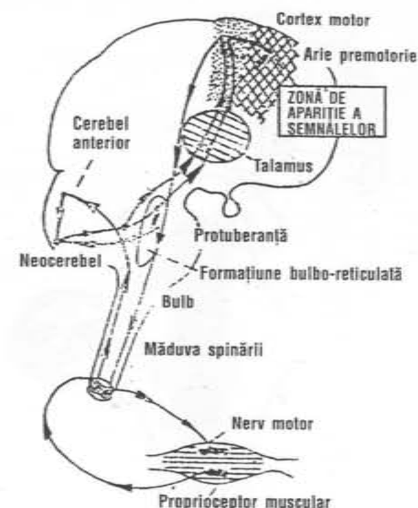


Fig. 19.52. Controlul posturii și al mișcărilor voluntare.

Arhicerebelul. Constituie creierul vestibular, fiind considerat ca centru al echilibrului gravitațional prin participarea sa la coordonarea reflexelor de redresare labirintice și statokinetice. Astfel de implicații funcționale explică tulburările de statică și mersul ebrios în cazul unor leziuni cerebeloase (fig. 19.51).

Paleocerebelul. Este considerat un veritabil creier proprioceptiv, prin implicația sa în reglarea tonusului muscular, a contracției musculare de echilibru și de compensare oportună a stațiunii bipede sau a altor atitudini posturale.

Astfel de funcții motorii justifică convergența la nivelul său a căilor sensibilității proprioceptive inconștiente și a celor conștiente legate de os, articulații, tendoane și mușchi, alături de cele ale unui contingent din sensibilitatea superficială implicate în recunoașterea diverselor „poziții" și „posturi" (fig. 19.52)

Rolurile motorii ale paleocerebelului explică, astfel, cortegiul tulburărilor de tonus muscular, cu hipertonie, dispariția reflexelor de susținere și redresare, observate în leziunile cerebeloase și cunoscute sub numele de „ataxie cerebeloasă".

Neocerebelul. Considerat ca elementul cel mai evoluat în ierarhia cerebeloasă, neocerebelul constituie dispozitivul reglator și coordonator al mișcărilor, în general, și al celor de la nivelul extremităților, în particular, fiind responsabil de perfecta armonie a gesturilor și, indirect, a motricității voluntare. Astfel de implicații explică simptomatologia particulară a ataxiei cerebeloase, cu hipermetrie, tremurătură intențională, opusă celei din parkinsonism, care este atenuată prin mișcare.

Prin cele trei formațiuni amintite, cerebelul cooperează la realizarea unei activități motorii, și anume:

– *funcția de „amortizare"* a cerebelului: în vederea executării unei mișcări pentru atingerea unui anumit scop, cerebelul trimite semnale în *feed-back* cortexului motor și nucleilor cenușii centrali, pentru declanșarea frânei (amortizării) mișcării prin mușchii antagoniști. El poate, în acest caz, excita sau deprima activitatea motorie a cortexului și, astfel, poate adapta puterea, durata și amplitudinea mișcărilor musculare în funcție de actul care urmează să fie realizat.

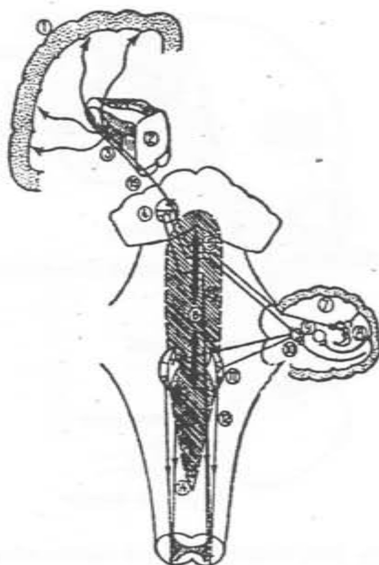


Fig. 19.53. Conectarea în derivaţie a cerebelului la axul cerebro-spinal. Circuitul cerebelo-cortical: n. dinţat (8); n. roşu parvocelular (4); n. ventro-lateral talamic (2); cortexul senzitivo-motor (1). Circuitul cerebelo-spinal: n. fastigial (10); n. interpositus (9); n. roşu magnocelular (4); calea rubro-spinală (13); n. vestibular (11); calea vestibulo-spinală (12); formaţiunea reticulată (6) (Lhermitte, 1973).

Dispariţia funcţiilor de amortizare a cerebelului determină apariţia stării patologice de ataxie. Aceasta se defineşte ca o necoordonare a contracţiei diferiţilor muşchi. Ataxia poate apărea atât la picioare, perturbând poziţia de staţiune verticală, cât şi la mâini, afectând profund activităţile acestora (incapacitatea de a scrie, de a tăia unghiile, de a executa o mişcare precisă fără eroare etc.). Astfel de implicaţii explică de ce distrugerea cerebelului nu împiedică atât mişcarea, cât desfăşurarea ei;

– *funcţia de previziune* a cerebelului, tradusă prin facultatea acestuia de a prevedea poziţia diferitelor părţi ale corpului în fiecare moment al mişcării;

– *funcţia de echilibrare* a cerebelului se asigură prin lobul floculo-nodular, care intervine în menţinerea poziţiei verticale a corpului împotriva atracţiei gravitaţionale, prin semnale primite de la aparatul vestibular, nucleii vestibulari şi zona bulbo-reticulată a trunchiului cerebral. În acelaşi timp, aceste informaţii sunt corelate permanent cu cele ale sensibilităţii proprioceptive inconştiente şi conştiente, cât şi cu cele ale sensibilităţii superficiale şi vizuale.

În realizarea acestor funcţii, cerebelul se comportă ca un mecanism de *feed-back* compensator pentru controlul activităţii motrice a cortexului şi a nucleilor cenuşii centrali. Actualmente, este admis că cerebelul ar juca un rol în provocarea mişcărilor rapide şi balistice (mişcări sacadate) şi că acestea, în opoziţie cu mişcările lente de târâre, nu relevă un retrocontrol.

Cât priveşte mecanismul de retrocontrol, cerebelul primeşte informaţii ale cortexului asupra mişcărilor musculare ce sunt prevăzute pentru executare şi, în acelaşi timp, informaţii proprioceptive directe ale corpului asupra mişcărilor deja îndeplinite. După compararea actelor prevăzute şi a celor îndeplinite, cerebelul intervine prin semnale colectoare pentru „alinierea" acţiunii executate la actul prevăzut sau dorit.

Intervenţia cerebelului în activitatea motorie, prin modalităţile semnalate, are la bază faptul dispunerii sale în derivaţie cu axul cerebro-spinal, astfel încât descărcările cerebeloase nu ajung la nivelul căii finale motorii medulare decât prin structuri intermediare pe care le modulează (formaţiunea reticulată, cortexul cerebral etc.), spre deosebire de cortexul motor, în special cel primar, care trimite mesajele sale motorii direct la măduvă prin căi specializate ale sistemelor piramidal şi extrapiramidal (fig. 19.53).

19.12.2. CĂILE MOTORII DE CONDUCERE

Consideraţiile prezentate privind existenţa unui câmp întins de zone corticale implicate în elaborarea şi desfăşurarea diverselor tipuri de activitate motorie, în afara cortexului motor primar unanim acceptat, nu mai permit o suprapunere a fasciculelor anatomice şi a funcţiilor motorii după schema clasică simplistă a celor două căi: piramidală (cu doi neuroni pentru motricitatea voluntară) şi extrapiramidală (multineuronală ataşată motricităţii semivoluntare automate).

Actualmente sunt acceptate două clasificări, una pe bază neurofiziologică, privind conducerea motricităţilor ideocinetice, holocinetice, semivoluntare şi automate, ale căror mesaje sunt dirijate prin fascicule diferite, şi alta, anatomică, clasică, ţinând cont de cele două căi şi tipurile de fibre care le conţin, urmată şi în tratarea de faţă.

Calea piramidală. Ca asamblare bineuronală (corticală şi medulară), formând un veritabil sistem de conducere rapidă, această cale ia naştere în ariile cortextului motor descrise deja (aria 4, aria suplimentară, aria parapiramidală), precum şi în celulele piramidale răspândite în cea mai mare parte a cortexului şi, în particular, în cel al regiunilor frontale (aria premotorie) şi parietale (aria motorie postcentrală).

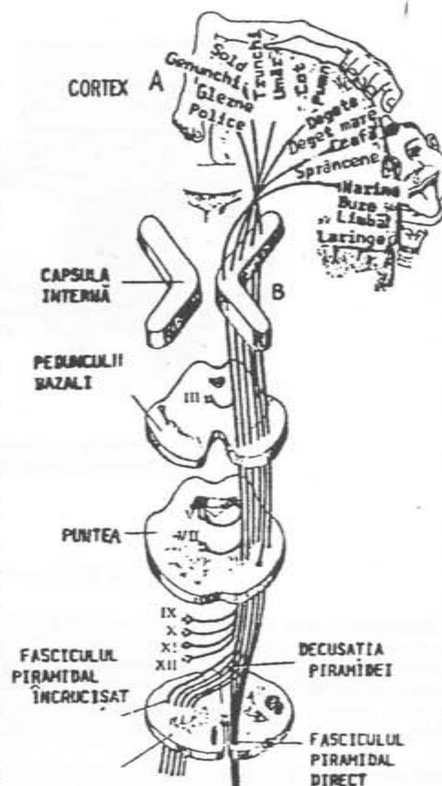


Fig. 19.54. Căi motorii centrale: fasciculul piramidal cortico-nuclear (III, VII, IX, X, XI, XII); fasciculul cortico-spinal. Proiecţia corticală (A), traiect (B).

Cele două fascicule constituente (cortico-nuclear şi cortico-medular) urmează un traiect cu particularităţile topografice binecunoscute din anatomie, încât, în final, cvasitotalitatea căii cortico-spinale, ca şi cea nucleară fac sinapsă cu motoneuronii controlaterali originii sale corticale (fig. 19.54).

În ultimul timp, se precizează că majoritatea fibrelor piramidale sunt conectate la motoneuronii medulari (alfa şi gamma) prin intermediul unor neuroni intercalari, influenţând mai mult musculatura flexoare proximală a membrelor, în timp ce contingentul terminat direct ar fi implicat în mişcările fine şi precise ale degetelor şi ale celor executate prin intermediul nervilor cranieni (fig. 19.55).

Astfel constituită, calea piramidală conduce deopotrivă mesajele motricităţii ideocinetice (voluntare) şi holocinetice (automate), a căror asociere este indispensabilă pentru elaborarea şi executarea oricărui gest sau act motor volitiv.

În acest sens, apar unele diferenţe fundamentale între semnele de deficit neurologic observate în cazul afectării diverselor niveluri ale acestor căi.

– În cazul atingerii unor zone de la nivelul emisferelor cerebrale, paralizia motorie va rămâne în întregime controlaterală, atât pentru fasciculul cortico-nuclear, cât şi pentru cel medular.

– Dacă, din contră, atingerea va fi la nivelul trunchiului cerebral, prin cauze predominant vasculare şi unilaterale, interceptarea motorie va interesa totalitatea căii piramidale dedesubtul leziunii, fiind în acelaşi timp controlaterală.

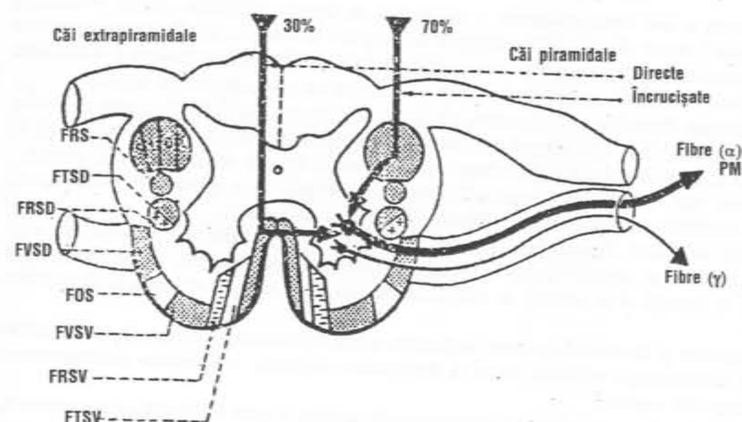


Fig. 19.55. Relee medulare ale căilor motorii centrale. FRS, fasciculul reticulo-spinal. FTSD, FTSV, fasciculele tecto-spinale dorsal şi ventral. FRSD, FRSV, fasciculele reticulo-spinale dorsal şi ventral. FVSD, FVSV, fasciculele vestibulo-spinale dorsal şi ventral. FOS, fasciculul olivo-spinal. PM, calea motorie periferică.

– Distrugerea piramidei bulbare produce o paralizie a musculaturii inervate de motoneuronii mielomerelor situate dedesubtul leziunii. Paralizia în acest caz este totală în ce priveşte comanda mişcărilor spontane şi voluntare, cu conservarea reflectivităţii medulare.

– Sub piramide, leziunile motorii determină deficite homolaterale datorită predominanţei fasciculului piramidal încrucişat. Investigaţiile electro-fiziologice, corelate cu observaţiile clinice şi cele de explorare funcţională neuro-motorie au confirmat din ce în ce mai mult complexitatea interacţiunilor multineuronale care intervin în conducerea şi modularea mesajelor neuro-efectoare, cu existenţa a multiple colaterale emise de-a lungul traiectului prin măduvă a căii piramidale. Aceasta ar explica multitudinea posibilităţilor de modulare a mesajului motor cortical atât pe traiectul neuronului central cortical, cât şi al celui medular periferic, cu deosebit răsunet în desfăşurarea celor mai variate funcţii motorii (reglarea tonusului muscular, menţinerea echilibrului, asigurarea diverselor praxii etc.).

Calea extrapiramidală. Considerate ca o derivaţie de conducere secundară a mesajelor tonice posturale, a mişcărilor automate şi asociate, alături de cele coordonatoare ale mişcărilor semivoluntare sau voluntare, căile extrapiramidale formează un ansamblu de circuite extrapiramidale (fig. 19.56).

Centrii motori extrapiramidali. *Centrii corticali* ocupă un vast teritoriu de origine al celulelor piramidale, fiind situaţi în special în cortexul prefrontal (ariile 6 şi 8), la nivelul frontalei (aria supresoare 4S), în cortexul parietal (ariile 1, 2, 3 şi 5), în cortexul temporal (aria 21), cât şi în cortexul occipital (aria 19).

Centrii tectali sunt situaţi la nivelul tuberculilor cvadrigemeni care, în conexiune cu corpii geniculaţi, reprezintă originea arcurilor reflexe vizuale şi auditive implicate, după cum se ştie, în diverse acte motorii prin căile tecto-spinale.

Centrii optostriaţi sunt situaţi la nivelul corpilor striaţi, exercitând prin intermediul neostriatului (nucleul caudal şi putamen) o acţiune în special inhibitoare, în timp ce paleostriatul (globus pallidus), ca nucleu efector, trimite proiecţii în special spre cortexul frontal, talamus şi nucleii subopto-striaţi.

Nucleii subopto-striaţi sunt reprezentaţi prin diverse structuri subcorticale (zona incertă, corpul Luis, locus niger, nucleii rafeului), fiind implicaţi în elaborarea mişcărilor de însoţire auxiliare, cum ar fi: balansarea braţelor în timpul mersului etc.

Nucleii trunchiului cerebral (nucleul roşu, oliva, complexul vestibular şi substanţa reticulată) joacă un rol deosebit de important în reglarea tonusului muscular, în special prin structurile paleo-rubrice, vestibulare şi reticulate, prin intermediul fasciculelor rubro-spinal, vestibulo-spinal şi reticulo-spinal.

Cerebelul. Ataşarea sa la sistemul extrapiramidal îl face ca un veritabil dispozitiv de coordonare statică şi dinamică a activităţii motorii, prin colaborarea sa cu structurile motorii corticale şi cu nucleii cenuşii centrali, asigurând execuţia armonioasă şi continuă a diverselor mişcări voluntare sau automate.

Circuite extrapiramidale. Complexitatea conexiunilor şi centrilor care iau parte la realizarea lor nu permite o tratare exhaustivă, dar dintre acestea pot fi reţinute doar unele, în forma unor circuite organizate sau căi ale motricităţii automate.

– Ca *circuite organizate,* pot fi reţinute: bucla „cortex–nuclei bazali–cortex", care, prin intermediul ariilor supresoare corticale (4S), moderează tonusul şi intensitatea mişcării, cât şi bucla „cortex–cerebel– cortex", plasată în derivaţie pe marile căi motorii corticale şi care deţine locul unui sistem de coordonare dinamică atât a mişcărilor voluntare corticale, cât şi a diverselor acte motorii subcorticale. Alături de acestea, un rol important îl deţin: bucla „cortex–formaţiune reticulată–cortex", care, prin intermediul cortexului parapiramidal, intervine fie în sens inhibitor, fie activator pentru elaborarea diverselor acte motorii, bucla „nucleii trunchiului cerebral–cerebel–nucleii trunchiului cerebral", care, prin intermediul olivei şi nucleilor vestibulari, reglează coordonarea statică şi în particular staţiunea bipedă, în strânsă concordanţă cu cea a tonusului muscular. În acest sens, circuitul este în strânsă relaţie cu aferenţele optice şi cele ale sensibilităţii profunde inconştiente (fig. 19.57).

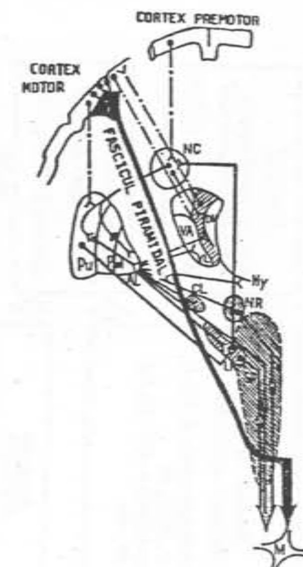


Fig. 19.56. Schema sistemului extrapiramidal. -.-.-., circuitul cortico-strio-pallido-talamo-cortical. –, circuitul pallido-subolivo-talamo-reticulat. Pu, putamen. Pal, pallidum. NC, nucleul caudat. VA, VL, nucleii ventrali anterior şi lateral ai talamusului. CL, corpul Luys. NR, nucleul roşu. LN, locus niger. SR, substanţa reticulată. Hy, hipotalamus. DM, nucleul dorso-median. M, motoneuron. AL, ansa lenticulară.

– *Căile motricităţii automate:* alături de buclele de control şi de coordonare amintite, căile motorii extrapiramidale, cu origine în ariile prefrontale 6 şi 8, aria temporală 21 şi nucleii bazali, conduc mesajele motricităţii automate atât moştenite (mers, masticaţie), cât şi dobândite (scris, bătut la maşină, cântat la pian etc.).

În ultimă instanţă, astfel de circuite neuroconectoare intervin asupra celor doi neuroni piramidali (central şi periferic) intensificând sau moderându-le activitatea proprie, în sensul unei adaptări continue la nevoile motrice de circumstanţă.

Căile oculomotorii. Între diversele circuite motorii piramidale şi extrapiramidale, căile oculomotorii prezintă o deosebită importanţă atât prin autonomia lor funcţională, cât şi prin originea lor dublă, somatică şi vegetativă, strâns legată de motricitatea voluntară sau reflexă. O astfel de autonomie în ansamblul complex al funcţiilor motorii cerebrale devine necesară prin imperativele de coordonare şi, mai cu seamă,

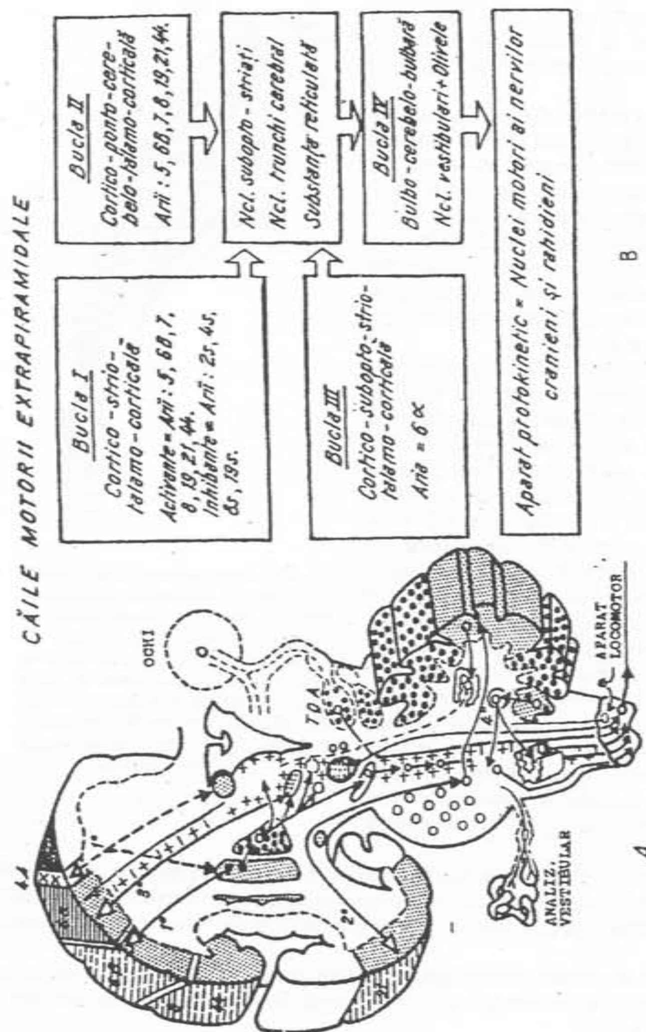


Fig. 19.57. Căile motorii extrapiramidale. *A:* Centrii. TQA, tubercul cvadrigemen anterior. *B:* Circuite organizate.

prin imperativele de sinergie impuse de mişcările globilor oculari, reglarea musculaturii netede a ochiului şi asocierea cu mişcările capului, de unde şi numele de căi „oculo-cefalogire" care a fost dat acestui ansamblu.

În acest caz, pentru o mai bună delimitare a sistemului, se impune separarea *„căilor motricităţii somatice oculo-cefalogire"* legate de mişcările conjugate ale capului şi ochilor, prin comanda muşchilor extrinseci oculari şi rotatori ai capului, de *„căile motricităţii vegetative"*, legate de acomodare şi reactivitate pupilară, prin musculatura intrinsecă oculară involuntară şi sinergică cu calea senzorială optică.

Căile oculo-cefalogire. Primul neuron al acestor căi îşi are originea corticală, pe de o parte, la nivelul zonei psiho-motorii (aria 8 din F_2), care asigură funcţia oculomotorie voluntară, şi, pe de alta, în aria 19 occipito-parietală, care asigură oculogiria semivoluntară sau reflexă în strânsă relaţie cu centrii vizuali.

Mesajele efectoare sunt dirijate, prin intermediul nervilor oculomotori şi spinali, de partea opusă, încât, în hemiplegiile corticale corespunzătoare, subiecţii îşi „privesc" leziunea.

Căile motricităţii intrinseci. Participând împreună cu fibrele pupilare retiniene la alcătuirea unor circuite în totalitate reflexe cu centrii situaţi în tuberculii cvadrigemeni anteriori, aceste căi asigură realizarea acomodării la distanţă şi la lumină, cu micşorarea (mioză) sau mărirea (midriază) diametrului pupilar (fig. 19. 58).

Unele date topografice şi funcţionale privind implicaţiile căilor oculomotorii sunt prezentate în cadrul analizatorului vizual şi mecanismelor posturale statice şi statokinetice, aspectele consemnate restrângându-se doar la cadrul problemei din capitol.

Lezarea unor relee de-a lungul acestor căi multineuronale explică o serie de simptome semnalate în patologia neurologică, cum ar fi anularea acomodării însoţită de midriază, în cazul paraliziei nervului III, mioza care însoţeşte lezarea simpaticului cervical sau dispariţia reflexului fotomotor, în cazul leziunilor sifilitice ale tectumului mezencefalic, cu păstrarea acomodării la distanţă (semnul Argyll-Robertson).

Prezentarea în forma de mai sus a unor aspecte structurale funcţionale privind centrii şi căile de conducere motorie permite o mai bună înţelegere a importanţei deosebite pe care axul cerebro-spinal îl deţine în elaborarea şi dirijarea diverselor acte motorii conştiente sau spontane care stau la baza unor funcţii speciale (deprinderi motorii, limbaj, scris etc.), legate îndeosebi de etajul său cel mai dezvoltat, scoarţa cerebrală.

19.12.3. MECANISME MOTORII CORTICALE

Deprinderi motorii. După unii autori, însuşirea şi dezvoltarea unor deprinderi motrice ar trece prin patru faze:

– în prima fază, scoarţa se găseşte într-o stare de excitabilitate care interesează centrii tuturor grupelor musculare, nu numai ai celor care urmează să intre în acţiune, ceea ce explică necoordonarea mişcărilor începătorului;

– în următoarea fază, ca urmare a conflictului dintre procesele de excitaţie şi de inhibiţie, se produce aşa-numitul proces de diferenţiere, în care predomină unul din cele două. În această perioadă, organismul caută să transforme sistemul său multisegmentar într-unul dirijat (prin blocarea unor segmente), ceea ce duce la o executare rigidă şi stângace;

– în faza a treia, zisă fază de concentrare, au loc o delimitare şi o sistematizare a proceselor excito-inhibitoare corticale prin repetarea mişcărilor care modelează mai bine arcurile reflexe, dispărând astfel mişcările inutile, iar mişcarea principală devine uşoară, rapidă şi precisă, consolidându-se o structură şi un ritm specific mişcării;

— în ultima fază are loc o perfecţionare a controlului prin analizatorul kinestezic şi alţi analizatori (vestibular, vizual, tactil etc.), ajungându-se la o stăpânire deplină a deprinderilor motrice însuşite.

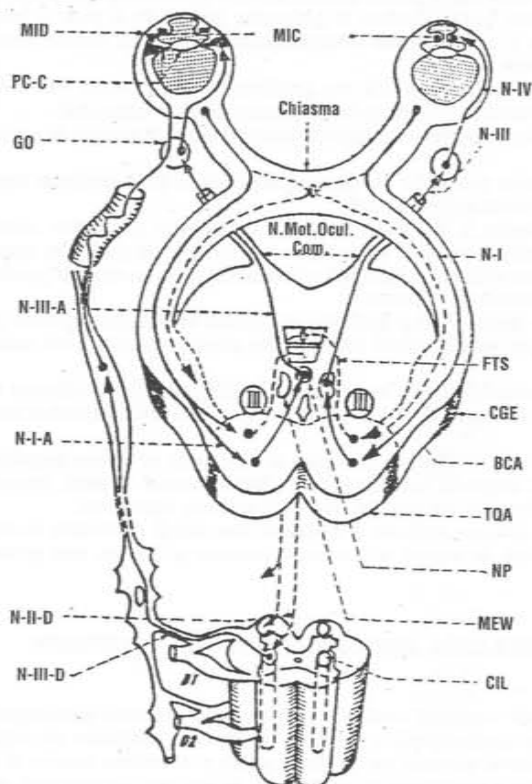


Fig. 19.58. Căile motricităţii oculare intrinseci. MID, muşchii iridodilatatori. MIC, muşchii iridoconstrictori. PC–C, procese ciliare – cristalin. GO, ganglion oftalmic. N-III-A, n. ganglionar. N-I-A, n. pupilar. N-II-D, n. tecto-spinal. N-III-D, n. spino-simpatic. N-IV, n. ganglio-muscular. N-III, nucleu ganglionar. N-I, n. pupilar. FTS, fasciculul tecto-spinal. CGE, corpii geniculaţi externi. BCA, braţul conjunctival anterior. TQA, tuberculul cvadrigemen anterior. NP, nucleul Perlia. MEW, nucleul miozei Edinger-Westphal. CIL, coloana intermedio-laterală Clarke.

Fixarea unor detalii ale mişcării duce la apariţia stereotipului dinamic în scoarţa cerebrală, cu formarea unor relaţii funcţionale ce iau un caracter de automatism, imprimând o anumită „amprentă" de mişcare proprie fiecărui individ care, în ultimă instanţă, caracterizează gestica motorie umană, expresie a evoluţiei lui filogenetice şi ontogenetice.

Acte motorii voluntare. Realizarea unor acte motorii voluntare, de la cele mai simple la cele mai complexe, impune o coordonare a mişcărilor iniţiate în acest scop, privind succesiunea, distribuţia şi extinderea lor temporo-spaţială, cât şi a gradului de adaptare a forţei musculare în contextul cerut.

Coordonarea în acest sens, prin intermediul cortexului cerebral, a unor astfel de acte motorii asigură atât declanşarea şi susţinerea, cât şi încetarea mişcărilor voluntare, care, în realizarea lor, parcurg următoarele etape:

– conceperea corticală a mişcării;

– informarea senzitivo-senzorială a scoarţei privind plasarea spaţială a mişcării, a timpului şi secvenţelor acestuia, cât şi a efortului necesar executării ei;

– transmiterea mesajului efector prin căile motorii centrale şi periferice spre dispozitivul activ neuro-muscular;

– mobilizarea dispozitivului pasiv osteo-articular şi transmiterea concomitentă, în principal spre cerebel, a informaţiilor proprioceptive mio-artrokinetice;

– intervenţia sistemului de control motor, în care cerebelul intervine cu o cotă principală, alături de formaţiunea reticulată, pentru modularea activităţii motoneuronilor alfa şi gamma.

Dirijată spre un scop precis, o astfel de coordonare este asigurată printr-un mecanism reflex, în parte înnăscut şi în parte perfecţionat în evoluţia celor mai diverse deprinderi motrice, până la căpătarea unui caracter de automatism sau „stereotip dinamic".

Mişcările voluntare sunt diferite în acest sens de cele reflexe de origine medulară, prin aceea că sunt determinate nu numai de stimuli imprevizibili instantanei, dar şi prin memorizarea unei experienţe trecute.

Impulsurile nervoase care guvernează mişcările voluntare au originea în neuronii unor anumite zone ale cortexului şi sunt dirijate spre etajul medular prin fasciculul piramidal, în majoritate cu fibre încrucişate, astfel încât cortexul stâng controlează mişcările muşchilor de partea dreaptă şi vice-versa.

Muşchii feţei, în acelaşi timp, primesc fibre din ambele jumătăţi ale cortexului.

În ultimul timp se acceptă că funcţiile motorii au o distribuţie difuză în scoarţă, încât impulsul motor necesar pentru realizarea unei mişcări apare într-o zonă corticală întinsă. Dimensiunea ariei corticale care guvernează un grup de muşchi este determinată nu prin volumul acestui ansamblu, ci, mai cu seamă, prin complexitatea acestei funcţii, încât un număr mare de neuroni va fi indispensabil mişcărilor, acestea fiind coordonate. Stimularea electrică a zonei motorii a cortexului cerebral provoacă totdeauna mişcări şi nu contracţii de muşchi izolaţi, aceasta conducând la ideea unui „cortex care gândeşte în termeni de mişcare şi nu de muşchi". Acest fapt sugerează multiplele interconexiuni ce se stabilesc între neuronii motori, atât în zona motorie, cât şi cu alte arii corticale motorii complementare. De asemenea, există multe interconexiuni

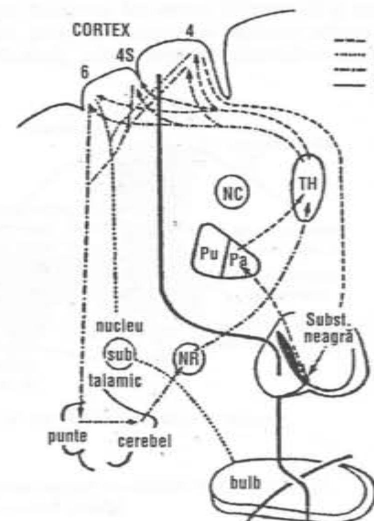


Fig. 19.59. Circuitele modulatoare cortico-subcorticale ale funcţiilor motorii. 6, 4S, 4, arii motorii corticale. NC, nucleul caudat. Pu, putamen. Pa, pallidum. TH, talamus. NR, nucleul roşu. IV, fascicul piramidal. I, II, III, căile cortico-striate.

şi cu ariile corticale sensibile, prin care mişcările sunt ajustate după informaţiile provenite de pe suprafeţe, muşchi şi articulaţii. Numeroase structuri subcorticale (nucleii cenuşii centrali, cerebelul) ar juca, de asemenea, un rol foarte important în reglarea diverselor acte motorii, declanşarea acestora revenindu-i scoarţei, iar menţinerea şi adaptarea ei fiind sub controlul etajelor inferioare ale axului cerebro-spinal (porţiunea inferioară a trunchiului cerebral şi măduvă).

La ora actuală, deocamdată, este imposibil de a recunoaşte oricărui centru nervos motor luat în parte o funcţie specifică responsabilă de realizarea unui anumit tip de mişcare.

În acest sens, diverşi centri motori sunt legaţi între ei prin multiple circuite sub forma unor adevărate „bucle" de control retroactiv, încât funcţia lor apare, astfel, ca rezultatul unui echilibru dinamic (fig. 19.59)

Aceasta explică, în plus, de ce leziuni cu o topografie diferită ar putea perturba în puncte diferite un acelaşi ansamblu funcţional sinergic şi să producă, în consecinţă, un acelaşi tip de perturbare motorie, complicând şi făcând dificilă diagnosticarea lor.

Funcţia corticală „praxică". Elaborarea în prealabil a unei schiţe corespunzătoare oricărui act motor îndreptat spre un anumit scop este asigurată printr-o serie de procese complexe cortico-subcorticale, în care un rol aparte îi revine etajului cortical implicat direct în funcţia definită sub numele de „praxie".

În cazul unor astfel de acte motorii specializate cu caracter praxic, cum ar fi scrisul sau vorbirea, se acceptă existenţa unei zone a lobului frontal stâng care ar controla elaborarea lor prin intermediul cortexului motor de ambele părţi. Fibrele care leagă cortexul motor stâng ar fi scurte, cele care leagă cortexul motor drept ar traversa corpul calos, încât apraxia motrice s-ar observa după leziuni prefrontale, corticale sau subcorticale şi ale corpului calos.

Expresia limbajului necesită punerea în joc a numeroşi muşchi specializaţi, ca cei ai limbii, laringelui şi mâinii. Ariile cortico-motorii ale creierului, fasciculele descendente, motoneuronii trebuie să fie intacţi şi de funcţionalitate normală, încât acţiunea lor să fie controlată într-un mod corespunzător de cerebel, aferenţele musculare, labirintice şi altele.

Se presupune existenţa unui centru motor de limbaj pentru vorbire şi pentru scriere în lobul prefrontal stâng, în vecinătatea centrilor superiori implicaţi în mişcările voluntare. Până în prezent nu s-au putut defini şi localiza cu precizie centrii limbajului şi nici asuma funcţii relativ autonome.

Aceste funcţii trebuie să fie considerate ca un tot, deopotrivă sub aspectul recepţiei şi expresiei pentru limbajul vorbit şi scris.

Centrul vorbirii Broca reprezintă o arie de integrare comună, care controlează tipurile de funcţii musculare responsabile de formarea diferitelor sunete de către laringe şi gură. Comenzile succesive date de aria Broca difuzează şi în regiunile vecine ale cortexului secundar motor, care controlează respiraţia. În momentul când se produc mişcările laringelui şi ale gurii, muşchii respiraţiei se contractă, pentru a regla cantitatea de aer necesară formării sunetelor. Astfel, gândurile sunt formulate în cuvinte (fig. 19.60).

Fig. 19.60. Centrii corticali de integrare motorie a diverselor funcţii „praxice" (scrisul, vorbirea etc.).

Lobul temporal, partea posterioară a lobului parietal, inclusiv pliul curb şi insula reprezintă, probabil, arii receptoare principale pentru limbaj. Acestea se prelungesc înainte cu o parte a lobului prefrontal, considerat ca origine posibilă a căilor aferente corespunzătoare. Ansamblul acestor zone este legat de activităţile intelectuale superioare.

Leziunile căilor aferente (auditive, vizuale sau proprioceptive) spre ariile cortico-motorii sau ale substanţei cenuşii cerebrale antrenează o serie de tulburări caracteristice limbajului:

a) cecitatea verbală (incapacitatea de a înţelege cuvintele scrise) ar fi produsă de o leziune interesând centrul vizual al limbajului;

b) anartria (incapacitatea de a articula) sau agrafia (incapacitatea de a scrie) sunt date de leziuni ale căilor care se îndreaptă spre zonele cortico-motorii;

c) disartria este o tulburare a limbajului provenită din leziuni ale ariilor cortico-motorii, ale fasciculului piramidal, ale nucleilor cranieni, ale nervilor cranieni sau ale muşchilor respectivi. Această tulburare de limbaj poate proveni şi în cursul rigidităţii prin tulburări de tonus sau prin pierderea controlului cerebelos asupra activităţii posturale şi voluntare.

Alterarea unor conexiuni intercentrale şi periferice prin lezarea unor regiuni corticale poate determina o serie întreagă de perturbări ale actelor motorii voluntare sau praxice, cunoscute sub numele de „ataxii" şi, respectiv, „apraxii".

În cazul ataxiei kinetice, mişcările devin inadecvate scopului propus, printr-o tulburare a coordonărilor, iar în cea posturală tulburările sunt legate de menţinerea şi reglarea contracţiei musculare susţinute voluntar sau reflex.

În cazul ataxiei motorii, deşi există ideea generală a actului motor ce trebuie îndeplinit, acesta nu se poate exterioriza practic prin mişcările corespunzătoare. Dintre acestea amintim apraxia ideomotorie, constructivă, alături de altele speciale sau parţiale, cum ar fi anartria, agrafia etc.

Alte mecanisme motorii corticale implicate în realizarea unor funcţii importante, ca cea a echilibrului sau a activităţii tonice musculare de postură şi locomoţie, orientare şi fonaţie, sunt prezentate în cadrul tratării celorlalte capitole.

19.13. FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Sistemul nervos vegetativ cuprinde totalitatea formaţiunilor simpatico-parasimpatice centrale şi periferice implicate în reglarea neuro-umorală a funcţiilor viscerale, de întreţinere ale organismului.

Denumit iniţial sistem nervos autonom sau periferic, pentru a se sublinia relativa sa autonomie faţă de sistemul nervos central, ulterior s-a precizat că aceasta este, de fapt, una din cele două componente eferente ale sistemului nervos cerebro-spinal. Ca parte eferentă a sistemului nervos, el asigură inervaţia atât a musculaturii netede din tubul digestiv, cord şi vase, căilor respiratorii, urinare şi genitale, cât şi a teritoriilor glandulare exocrine şi endocrine implicate în menţinerea în limite normale a constantelor mediului intern.

Termenul „vegetativ" a fost introdus pentru a marca faptul că activitatea viscerelor se găseşte sub controlul unui dispozitiv nervos diferit de cel somatic, al vieţii de relaţie. În timp ce segmentul cerebro-spiral somatic întreţine sensibilitatea şi motilitatea voluntară, sectorul vegetativ al sistemului nervos realizează autoreglarea şi adaptarea la necesităţi a funcţiilor vitale (circulaţie, respiraţie, digestie, excreţie etc.) prin reacţii neuro-reflexe generale şi/sau locale. Primul sistem asigură relaţiile reciproce dintre organism şi mediu, iar cel de-al doilea stabileşte legăturile nervoase şi umorale dintre organele aceluiaşi organism.

19.13.1. PARTICULARITĂŢI MORFO-FUNCŢIONALE

Organizarea segmentară a căilor eferente vegetative este, în linii mari, paralelă cu cea a eferenţelor somatice. Atât comenzile plecate de la centrii superiori, cât şi reacţiile reflexe declanşate de diverşi stimuli antrenează ambele căi eferente, punând în stare de activitate simultană muşchii scheletici, pe de o parte, şi

viscerele, pe de alta. Astfel, componenta vegetativă asigură suportul visceral al răspunsului somatic. În timp ce fibrele somatice cerebro-spinale deservesc numai formațiunile motorii și senzitive ale somei, filetele nervoase vegetative se găsesc larg răspândite atât la nivelul viscerelor toraco-abdominale, cât și în sectorul somatic (aparat locomotor, organe de simț, piele etc.), cu dispoziție plexiformă difuză. La rândul lor, centrii coordonatori ai organelor prevăzute cu funcții vegetative sunt situați nu numai în interiorul nevraxului, ca în cazul centrilor somatici, ci și în afara lui (fig. 19.61).

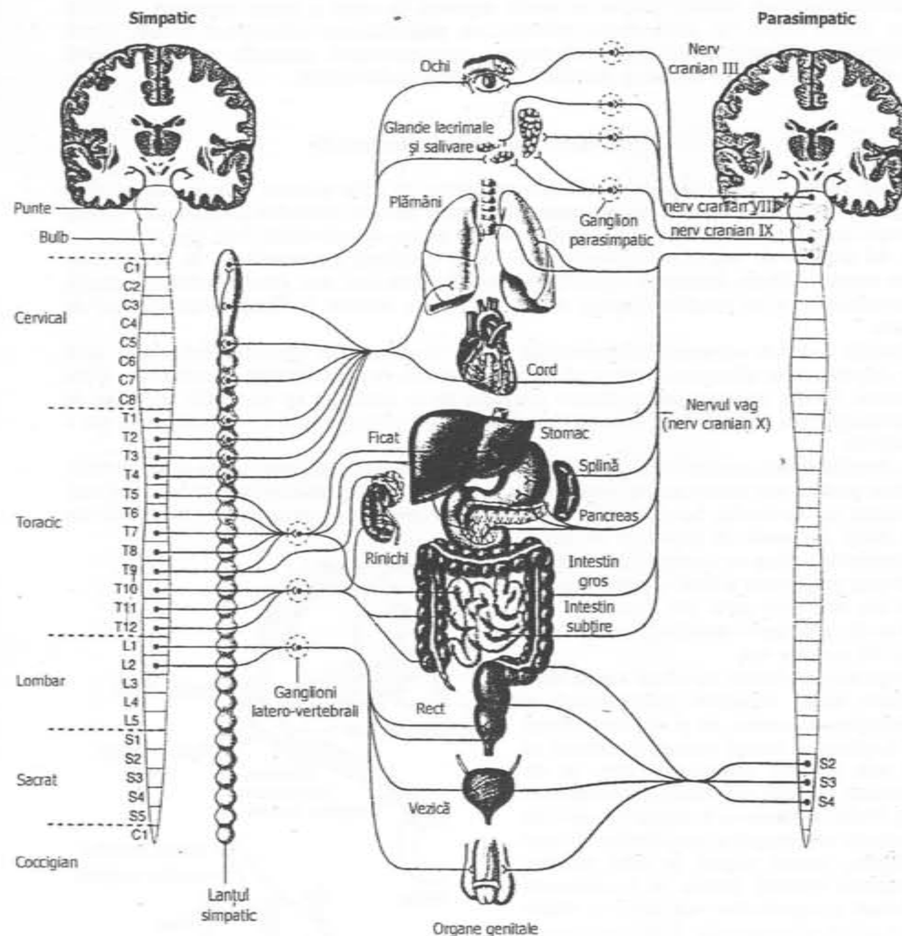


Fig. 19.61. Schema de ansamblu a sistemului nervos vegetativ.

Spre deosebire de calea eferentă simpatico-parasimpatică, formată din doi neuroni vegetativi, calea eferentă somatică este reprezentată de un singur neuron cu sediul în coarnele anterioare ale măduvei spinării.

Pe de altă parte, distribuția intranevraxială a celor două categorii de centri diferă, după cum este vorba de nucleii de origine ai căilor somatice sau vegetative. În primul caz, centrii sunt etajați de-a lungul întregului sistem nervos cerebro-spinal, iar, în cel de-al doilea, predomină în anumite sectoare ale nevraxului, cu localizare specifică pentru nucleii simpatici și parasimpatici.

19.13.1.1. Componenta vegetativă intranevraxială

Aceasta este reprezentată de centrii și căile simpatico-parasimpatice situate la diferite niveluri ale axului cerebro-spinal. Spre deosebire de centrii simpatici, care predomină în hipotalamus și coloana intermedio-laterală a măduvei dorso-lombare, nucleii parasimpatici au sediu cranio-sacrat. Cercetările electro-fiziologice din ultimele decenii au precizat însă că întregul nevrax, de la scoarța cerebrală și până la măduva sacrată, conține numeroase elemente neuronale vegetative, izolate sau grupate sub formă de nuclei simpatici și parasimpatici.

La nivelul scoarței, de exemplu, se găsesc atât zone de proiecție corticală a unor aferențe vegetative, cum sunt cele din vecinătatea ariilor somatice sau din cortexul asociativ, cât și agregate neuronale eferente, cu rol reglator al diferitelor funcții organo-vegetative.

Excitarea electrică a scoarței premotorii și, îndeosebi, a ariilor 6, 8 și 9 provoacă modificări cardio-vasculare și digestive de tip simpatic sau parasimpatic, în funcție de zona stimulată. În general, topografia ariilor vegetative corticale se intrică intim cu aceea a centrilor somatici, atât la nivelul cortexului senzitiv, cât și al celui somato-motor. Datorită acestui fapt, diversele acte motorii se însoțesc de reacții cardiace și vasculare prompte, în vederea pregătirii vegetative și desfășurării în limite normale a actului respectiv. Controlul cortical al funcțiilor vegetative se exercită prin intermediul centrilor organo-vegetativi subcorticali și medulari. Rolul cel mai important, din acest punct de vedere, revine hipotalamusului.

Hipotalamusul, considerat mult timp porțiunea cea mai înalt diferențiată a sistemului nervos vegetativ (creierul vieții vegetative), este sediul centrilor reglatori ai principalelor funcții vitale și endocrino-metabolice. Ca centru superior de integrare vegetativă, el primește informații din întregul organism prin fibrele aferente de origine reticulo-spinală, talamică, rinencefalică și corticală, declanșatoare de reacții neuro-endocrine adecvate.

Pe de altă parte, numeroase date experimentale au pus în evidență existența la nivelul hipotalamusului a unui mare număr de centri prevăzuți cu receptori specifici, de tipul termoreceptorilor, osmoreceptorilor, glucoreceptorilor etc. În hipotalamusul anterior, de exemplu, se găsesc centrii trofotropi parasimpatici, vasodilatatori, termolitici și glucostatici, iar în hipotalamusul posterior sunt localizați centrii ergotropi simpatici, vasoconstrictori și termogenetici. La rândul său, hipotalamusul lateral este sediul centrului foamei, stimulator al ingestiei de alimente, cuplat cu centrul sațietății din hipotalamusul median (fig. 19.62).

În plus, la nivelul structurilor neuro-vasculare hipotalamice din pereții ventriculului al III-lea sunt situați centrii dipsogeni, ai ingestiei de apă (organul subfornical și organul vascular al laminei terminale). Stimularea directă sau reflexă a acestora determină reacții neuro-endocrino-metabolice de reglare, adaptare și control al circulației, temperaturii corporale, echilibrului glicemic, balanței hidroelectrolitice, aportului alimentar etc. Prin intermediul lor se realizează reacțiile adaptative cardio-vasculare din cursul efortului fizic, menținerea temperaturii corporale, glucozei sanguine și balanței hidrice în limite constante, precum și reglarea ingestiei de apă și alimente.

Termoreglarea, de exemplu, are la bază participarea simultană și conjunctă atât a centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior, cât și a centrilor termolitici din hipotalamusul anterior, cu predominanța unora dintre aceștia, după cum organismul este expus la frig, sau la căldură. În timp ce scăderea temperaturii ambiante stimulează centrii termogenetici și-i inhibă pe cei termolitici, creșterea acesteia acționează în sens invers. Cele două categorii de centri termoreglatori hipotalamici formează un adevărat termostat biologic, reglabil atât pe cale sanguină directă, cât și pe cale neuro-reflexă, cu punct de plecare de la nivelul termoreceptorilor periferici sau viscerali.

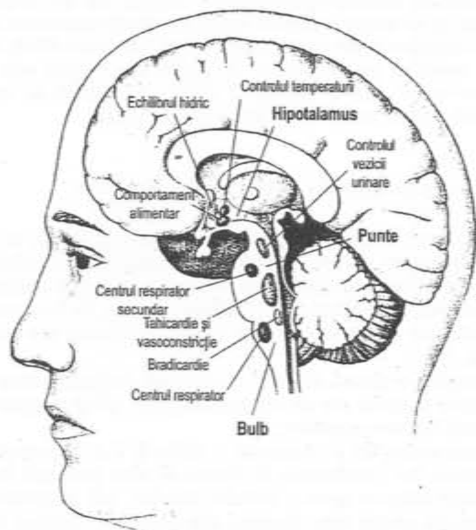


Fig. 19.62. Centrii vegetativi hipotalamici.

Centrii termogenetici şi termolitici, prezentând conexiuni funcţionale cu ceilalţi centri organo-vegetativi din hipotalamus şi structurile învecinate, concomitent cu reacţiile termice propriu-zise determină modificări cardio-vasculare (vasodilataţie sau vasoconstricţie periferică), respiratorii (tahipnee) şi digestive (sete, salivaţie) însoţitoare.

Detalii privind participarea hipotalamusului la reglarea diverselor funcţii somato-vegetative, endocrino-metabolice şi comportamentale se găsesc la capitolele respective.

În felul acesta, regiunea hipotalamică constituie o veritabilă răspântie anatomică şi funcţională, cu rol coordonator al celor mai variate forme de activitate nervoasă, începând cu autoreglarea marilor funcţii ale organismului (circulaţie, digestie, excreţie, reproducere, termoreglare etc.) şi sfârşind cu manifestările comportamentale din timpul reacţiilor de adaptare la mediu. Prin nucleii neurosecretori, hipotalamusul controlează activitatea secretorie a hipofizei şi a glandelor endocrine subordonate acesteia. La baza conceptului actual de complex hipotalamo-hipofizar stă faptul că, în timp ce hormonii adenohipofizari sunt lansaţi în circulaţie cu ajutorul unor factori eliberatori de natură hipotalamică, neurohormonii retrohipofizari sunt sintetizaţi în hipotalamus şi doar depozitaţi în hipofiza posterioară.

Trunchiul cerebral conţine, de asemenea, numeroase structuri vegetative cu rol esenţial în menţinerea funcţiilor vitale ale organismului. În afara elementelor nervoase de legătură dintre formaţiile vegetative supra- şi subiacente din substanţa reticulată bulbo-mezencefalică, la acest nivel se găsesc atât nucleii de origine ai parasimpaticului cranian de pe traiectul nervilor oculomotor comun (III), facial (VII), glosofaringian (IX) şi vag (X), cât şi centrii reglării cardio-vasculare, respiraţiei, deglutiţiei, salivaţiei etc. Ca exemplu poate fi dat nucleul vegetativ Edinger–Westphal (pupilar) din mezencefal, cu rol de centru al reflexului fotomotor, sau nucleul lacrimo-muco-nazal din protuberanţă, care participă la reglarea neuro-reflexă a secreţiei lacrimale. Un loc aparte ocupă dispozitivul nervos bulbo-protuberanţial, ce controlează activitatea ritmică respiratorie, precum şi nucleul dorsal al vagului din bulb, care asigură inervaţia parasimpatică a viscerelor toraco-abdominale.

Printre centrii organo-vegetativi bulbari se numără centrii vasomotori, respiratori (inspiratori şi expiratori), ai deglutiţiei, vomei, tusei şi strănutului. Activitatea acestora este controlată atât de structurile nervoase supraiacente prin relaţiile intercentrale, cât şi de stimulii neuro-reflecşi periferici sosiţi pe diverse căi (nervi depresori, formaţiune reticulată etc.) de la nivelul zonelor reflexogene preso- şi chemoreceptoare, aşa cum s-a arătat la capitolele respective.

Măduva spinării, ca şi trunchiul cerebral, prezintă formaţiuni vegetative cu rol de conducere şi de centri reflecşi. În afara neuronilor de origine ai simpaticului dorso-lombar şi parasimpaticului sacrat din coloana intermedio-laterală, măduva conţine un număr important de centri şi nuclei vegetativi cu funcţii specializate. Dintre aceştia fac parte centrul midriatic sau pupilodilatator (cilio-spinal Budge), centrii viscerali supra- şi subdiafragmatici (adrenalinosecretori, vasoconstrictori, sudorali), precum şi centrii reflecşi ai defecaţiei, micţiunii, erecţiei şi ejaculării din măduva lombo-sacrată.

19.13.1.2. **Componenta vegetativă extranevraxială**

Sistemul nervos vegetativ extranevraxial este reprezentat de căile eferente motorii plecate de la nivelul centrilor medulari şi formate din doi neuroni, în cazul nervilor simpatico-parasimpatici, contrar căilor eferente somatice în constituţia cărora intră un singur neuron extranevraxial (vezi fig. 19.61).

Cei doi neuroni se articulează extranevraxial fie în ganglionii paravertebrali, fie în plexurile ganglionare situate la diferite distanţe de organele efectoare. Excepţie face doar glanda medulosuprarenală, care, comportându-se ca un ganglion simpatic mai dezvoltat, este inervată de fibrele preganglionare ale splanhnicului.

Articulaţia sinaptică vegetativă extranevraxială are loc la distanţă de organele efectoare, în cazul neuronilor simpatici, şi în apropierea acestora sau chiar paravisceral, în cazul filetelor parasimpatice. Acest fapt, permiţând fibrelor nervoase preganglionare simpatice să se articuleze cu un număr mai mare de neuroni postganglionari, explică sfera de acţiune mult mai largă a simpaticului în comparaţie cu cea a parasimpaticului.

Spre deosebire de componenta toraco-lombară simpatică, reprezentată de ganglionii latero- şi prevertebrali, parasimpaticul periferic este reprezentat de fibrele vegetative emise de centrii parasimpatici de la nivelul celor două extremităţi ale nevraxului. La rândul său, segmentul latero-vertebral al simpaticului este alcătuit din ganglionii situaţi metameric de o parte şi de alta a coloanei vertebrale, în timp ce simpaticul prevertebral conţine agregate ganglionare şi fibre nervoase eferente dispuse în cea mai mare parte sub formă de reţea plexiformă pe faţa anterioară a aortei toraco-abdominale sau a unora din ramurile sale.

Formaţiunile ganglionare fac oficiul atât de staţie de releu între nucleii vegetativi intranevraxiali şi organele subordonate acestora, cât şi de centri reflecşi periferici. Legătura cu centrii vegetativi medulari se realizează prin ramurile comunicante albe, iar cu sistemul somatic periferic prin ramurile comunicante cenuşii (fig.19.63). Ataşându-se în ultimul caz nervului rahidian anterior, corespunzător ganglionului din care au luat naştere, acestea asigură pe calea plexului somatic respectiv (brahial, lombar etc.) conducerea postganglionară a impulsurilor vegetative la vasele musculaturii striate, piloerectorilor, glandelor salivare, sudorale etc.

După denumirea diferitelor segmente ale coloanei vertebrale, cele 22 de perechi de ganglioni ai simpaticului latero-vertebral se împart în: cervicali (3),

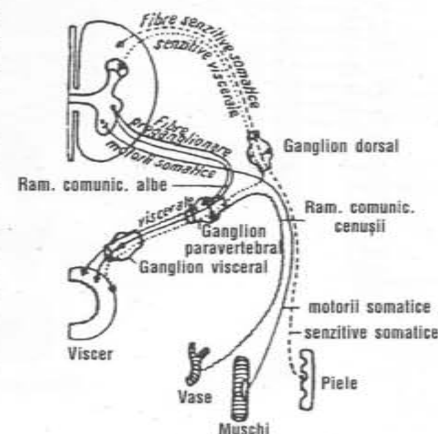


Fig. 19.63. Schema legăturilor simpatice la nivelul măduvei spinării.

toracici (12), lombari (4) şi sacraţi (3–4), asigurând prin fibrele postganglionare inervaţia simpatică a organelor şi ţesuturilor subordonate acestora. Ca şi simpaticul, parasimpaticul cranio-sacrat se compune atât din nuclei de origine cefalică (pupilar, salivar superior şi inferior, lacrimo-muco-nazal şi cardio-pneumo-enteric) şi sacrată (coloană în torsadă Laruelle), cât şi din căi neuro-efectoare ce merg pe traiectul nervilor oculomotor comun, facial, glosofaringian, vag, pelvin şi ruşinos intern.

19.13.1.3. Dualitatea inervaţiei vegetative eferente

Majoritatea organelor şi ţesuturilor posedă o dublă inervaţie vegetativă, reprezentată de filetele postganglionare ale simpaticului dorso-lombar şi parasimpaticului cranio-sacrat, cu localizare şi distribuţie proprie.

În contrast cu sistemul nervos simpatic care se distribuie difuz la toate ţesuturile şi organele, parasimpaticul controlează teritorii viscerale mai limitate. Ca exemplu poate fi dat parasimpaticul sacrat, care inervează doar sfera pelvină. Arborele vascular periferic şi glandele sudoripare, fiind lipsite de terminaţii parasimpatice, se sustrag influenţelor vagale. În schimb, vagul, distribuindu-se organelor efectoare de la nivelul toracelui şi abdomenului, supleează lipsa inervaţiei parasimpatice în regiunea toraco-lombară.

În afara nervilor simpatici şi parasimpatici propriu-zişi, un rol important revine plexurilor prevertebrale şi periviscerale. Acestea sunt entităţi vegetative cu conţinut mixt, atât simpatico-parasimpatic, cât şi senzitiv, dispuse în jurul pediculului vascular al diverselor organe sub forma unor conglomerate de ganglioni şi fibre nervoase cu rol de conducere sau de centri reflecşi. Din prima categorie fac parte plexurile periarteriale, ce poartă numele vaselor pe care le însoţesc (plexurile: carotidian, tiroidian, esofagian etc.), iar din cea de a doua — plexurile prevertebrale propriu-zise, situate la originea marilor vase toraco-abdominale (plexurile: cardiac, pulmonar, solar, mezenteric, hipogastric etc.).

Plexurile viscerale intramurale sau parietale sunt continuarea plexurilor prevertebrale la nivelul diverselor organe şi viscere. Ca şi acestea, ele conţin elemente nervoase atât simpatice, cât şi parasimpatice, dispuse fie sub formă de reţea perivasculară intraviscerală, fie de butoni terminali la nivelul celulelor efectoare (contractile, secretoare, parenchimatoase etc.). Asemenea plexuri prevăzute cu structuri microganglionare intramurale se găsesc în grosimea muşchiului cardiac şi uterin, pereţii bronhiilor, uretere, vezică, căi biliare şi îndeosebi în musculatura netedă a întregului tub digestiv. Acestea conferă un oarecare grad de autonomie viscerelor respective şi explică menţinerea activităţii lor specifice (contractile, secretorii) în condiţiile scoaterii din organism şi perfuzării cu soluţii fiziologice.

Dualitatea inervaţiei vegetative priveşte şi formaţiunile nervoase mixte. Se ştie că, în afara căilor aferente comune sistemului nervos, somatic şi vegetativ, o mare parte din nervii simpatici şi parasimpatici sunt nervi micşti, cu conţinut vegetativ atât eferent, cât şi aferent. Astfel de nervi sunt: splanhnicii, vagii, plexurile prevertebrale şi perivasculare şi chiar unii nervi somatici (ai musculaturii striate, pielii etc.). Indiferent de calea urmată, filetele vegetative centripete conduc informaţiile chemo- şi presoreceptoare pornite de la nivelul arborizaţiilor terminale sau corpusculilor Vater-Pacini din viscere la staţiile organo-vegetative centrale. Căile sensibilităţii inconştiente viscerale nu pot fi diferenţiate anatomic de acelea ale sensibilităţii somatice.

Fibrele vegetative aferente aparţin fie celulei senzitive în „T" din ganglionii spinali, fie formaţiunilor ganglionare ale unor nervi cranieni (ganglionii: jugular, nodos, geniculat etc.). În primul caz, terminaţiile dendritice străbat fără întrerupere sinaptică plexurile şi ganglionii simpatici latero-vertebrali, pentru a ajunge la rădăcinile posterioare, şi ganglionii spinali corespunzători pe calea ramurilor comunicante albe. Prelungirea axonală a acestui prim neuron senzitiv intră prin rădăcina posterioară în măduvă, pentru a se articula fie cu neuronul următor, al căii spino-talamice ce se îndreaptă spre scoarţa premotorie (ariile 6 şi 8), fie cu reţeaua periependimară, care conduce aferenţele viscerale la centrii organo-vegetativi din formaţiunea reticulată bulbo-mezencefalo-diencefalică. Din cauza proiecţiei corticale punctiforme, sensibilitatea viscerală nu are caracter discriminativ, devenind conştientă numai în cazuri patologice.

În cazul aferenţelor senzitive plecate de la nivelul zonelor reflexogene sino-carotidiană şi endocardo-aortică, acestea ajung la centrii vasomotori bulbari pe calea nervilor glosofaringian (n. Hering) şi vag (n. Ludwig-Cyon), determinând stimularea reflexă a căilor eferente simpatice sau parasimpatice, cu răsunetul cardio-vascular corespunzător.

19.13.2. TRANSMITEREA UMORALĂ ÎN SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

Ideea transmiterii umorale a influxului nervos vegetativ este veche. Una din primele referiri la mediaţia chimică aparţine studentului în medicină Elliot (1904), care, constatând că acţiunile adrenalinei se aseamănă cu ale stimulării simpatice, emite ipoteza eliberării unei substanţe de tip adrenalinic în imediata vecinătate a organelor efectoare. În aceeaşi perioadă, Dale (1906–1914) semnalează efectele de tip vagal ale unor esteri ai colinei şi îndeosebi ale acetilcolinei. Postulatul treptei umorale a transmiterii impulsurilor vegetative, emis de Elliot şi preluat de Dale, a căpătat suport experimental abia în 1921, când Otto Loewi a descoperit mediaţia chimică. Stimulând vagul unui cord izolat de broască, Loewi a constatat apariţia în lichidul de perfuzie a unei substanţe care reducea activitatea unui al doilea cord perfuzat.

Substanţa vagală cardioinhibitoare, denumită iniţial *Vagustoff* sau *parasimpatină*, a fost identificată de acelaşi autor cu acetilcolina. Ulterior, s-a precizat că aceasta asigură transmiterea excitaţiei nu numai la

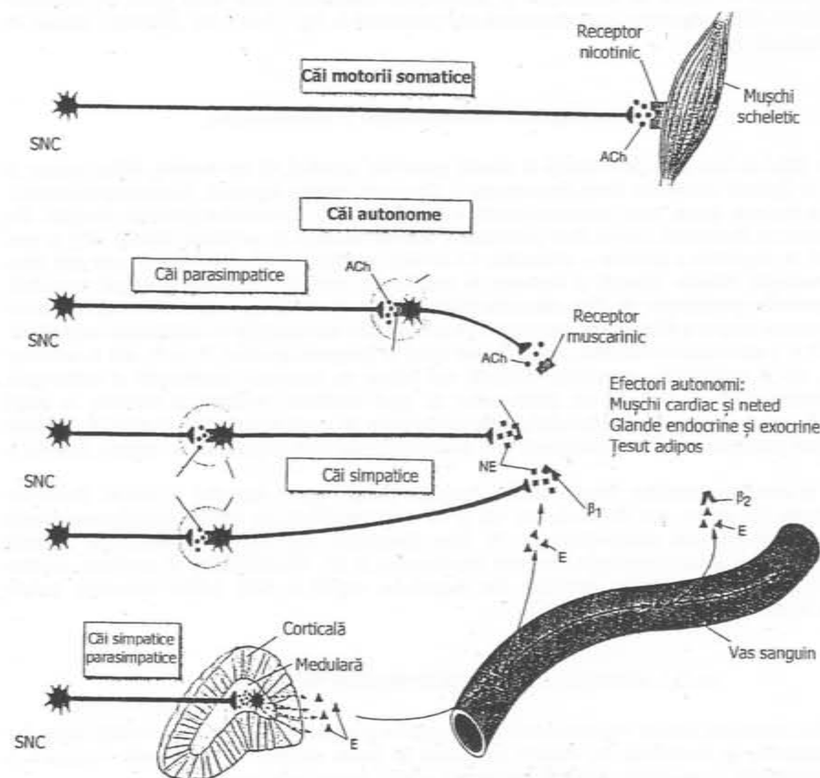


Fig. 19.64. Distribuţia mediaţiei colinergice şi adrenergice la nivelul căilor vegetative extranevraxiale.

nivelul cordului, ci şi în celelalte organe inervate de parasimpatic, precum şi la nivelul tuturor fibrelor preganglionare simpatico-parasimpatice, al plăcii motorii şi unor neuroni postganglionari simpatici. În felul acesta s-a extins rolul acetilcolinei de la terminaţiile vagale la transmiterea neuro-umorală ganglionară şi neuro-musculară din întregul organism.

Cât priveşte mediaţia chimică a fibrelor simpatice, tot Loewi (1921) aduce, cu ajutorul modelului experimental menţionat, dovada eliberării unui factor umoral prevăzut cu acţiuni cardioacceleratoare de tip adrenalin-*like*, pe care-l denumeşte *Accelerausstoff* sau *simpatină*. În 1947, von Euler demonstrează că principalul mediator al terminaţiilor simpatice postganglionare este noradrenalina, adrenalina având rol mai mult de hormon medulosuprarenal. Glanda medulosuprarenală, comportându-se ca un ganglion simpatic mai dezvoltat, prezintă mediaţie acetilcolinică. Cele două amine simpatico-adrenergice, denumite şi catecolamine, sunt eliberate în diferite condiţii fiziologice de predominanţă simpatică (efort, agitaţie, luptă, reacţii de apărare, stres psiho-emoţional etc.). În ultimii 30 de ani s-au adunat suficiente dovezi clinico-experimentale în favoarea participării acetilcolinei şi a catecolaminelor ca mediatori chimici şi la nivelul unor tracturi nervoase centrale.

După criteriul funcţional al mediaţiei chimice reprezentate de acetilcolină sau noradrenalină, formaţiunile nervoase vegetative se împart în colinergice şi adrenergice. Distribuţia celor două tipuri de mediatori chimici la nivelul căilor vegetative extranevraxiale este prezentată în fig. 19.64 (vezi „Mediaţia chimică la sinapsă" – capitolul 3).

19.13.2.1. Fibre vegetative non-adrenergice şi non-colinergice

Aceste fibre au fost puse în evidenţă la nivelul plexurilor enterice, al coronarelor, căilor urinare şi respiratorii, cu ajutorul metodelor histo-fluorescente şi electro-fiziologice moderne. Microscopoelectronic, acestea conţin vezicule opace, mari, quinacrin-pozitive, de 1 000–1 200 Å, la nivelul butonilor sinaptici. Ele au fost denumite de Burnstock (1979) fibre purinergice, întrucât folosesc ca mediatori chimici ATP şi, mai ales, produsul de degradare a acestuia – adenozina. Ca derivaţi purinici, aceştia îndeplinesc toate cele cinci criterii ale mediaţiei chimice (sinteză şi depunere în terminaţiile nervoase, eliberare în timpul stimulării, mimarea răspunsului postsinaptic de către substanţa injectată, prezenţa enzimelor care inactivează emiţătorul şi influenţarea prin droguri a răspunsului determinat fie de excitarea nervoasă, fie de substanţele respective). Acţiunea ATP şi a adenozinei se exercită asupra a două tipuri de receptori specifici, P_1 şi P_2, atât în teritoriul postsinaptic, cât şi presinaptic, ca entităţi distincte sau alături de receptorii adrenergici şi colinergici. Blocarea acestora poate fi realizată cu metilxantine de tipul teofilinei, eufilinei şi cafeinei, în cazul receptorilor P_1, sau cu chinidină, fentolamină şi alte imidazoline, în cazul receptorilor de tipul P_2. Ambele răspunsuri sunt potenţate de către dipiridamol, prin mecanismul inhibării procesului de captare (*uptake*) a adenozinei.

Ca şi în cazul mediatorilor chimici clasici, derivaţii purinici par a îndeplini la nivelul diverselor teritorii sinaptice rol dublu, atât de mediatori, cât şi de cotransmiţători, cu acţiune modulatoare asupra fenomenelor electro-chimice neuro-efectoare. Pe plan funcţional, s-a stabilit că adenozina deprimă manifestările electrice membranare prin creşterea conductanţei la K^+. Ca modulator al mediaţiei chimice simpatico-parasimpatice, adenozina, rezultată din degradarea rapidă a ATP, inhibă eliberarea indusă neurogen de noradrenalină şi acetilcolină.

19.13.3. FUNCŢIILE SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Funcţiile sistemului nervos vegetativ sunt de autoreglare şi coordonare reflexă a activităţii organelor efectoare contractile şi secretoare, în vederea menţinerii în limite normale a constantelor biologice şi adaptării organismului la condiţiile variabile impuse de mediul extern sau intern.

Contrar muşchiului striat, ca principală structură somatică care declanşează contracţii musculare reflexe sau voluntare şi care degenerează, devenind incapabil de contracţie după denervare, musculatura

netedă a organelor efectoare ale sistemului nervos vegetativ îşi continuă activitatea bazală după suprimarea inervaţiei extrinseci, datorită plexurilor mienterice viscerale prevăzute cu automatism propriu. Deşi activitatea de fond persistă, reacţiile de adaptare la condiţiile impuse de mediul ambiant, exprimate prin fenomene de predominanţă simpatică sau parasimpatică, devin deficitare sau chiar imposibile. De exemplu, accelerarea bătăilor cardiace, creşterea glicemiei şi a fluxului sanguin la nivelul musculaturii striate, caracteristice reacţiilor de apărare şi adaptare, nu mai apar la animalul simpatectomizat. Diferite alte forme de suprasolicitare, începând cu efortul fizic şi sfârşind cu stresul psiho-emoţional, evidenţiază, de asemenea, incapacitatea organismului de a reacţiona normal. Cele două componente eferente ale sistemului nervos organo-vegetativ, deşi provin din teritorii diferite ale axului cerebro-spinal, asigură inervaţia dublă şi antagonistă a majorităţii viscerelor, în vederea autoreglării activităţii lor contractile sau secretorii şi întreţinerii echilibrului dinamic al funcţiilor respective.

În general, efectele stimulării simpatice sunt de sens opus celor produse de excitarea parasimpaticului. Dacă una din componente exercită prin veriga chimică mediatoare acţiuni inhibitoare asupra unui organ oarecare, cealaltă componentă provoacă răspunsuri inverse din partea organului interesat. Acolo unde mediatorul adrenergic este stimulator, cel colinergic acţionează în sens inhibitor, şi invers. Regula nu are valoare absolută, întrucât antagonismul simpatic-parasimpatic nu este în unele cazuri adevărat, ci devine interstimulant sau se transformă în veritabil sinergism. Este cazul atât al mediaţiei colinergice ganglionare simpatice, ca modalitate de declanşare a verigii adrenergice postganglionare, cât şi cel al inervaţiei simpatice a glandelor sudoripare, care acţionează prin intermediul acetilcolinei. În plus, câteva teritorii electoare având numai inervaţie simpatică (membrană nictitantă, vasele cutanate şi musculare) sau parasimpatică (insulele Langerhans) îşi modifică activitatea în funcţie de tonusul centrilor respectivi. Printr-un astfel de mecanism se realizează reacţiile vasomotorii periferice de origine centrală, producătoare de paloare sau roşeaţă a tegumentelor, de tipul eritemului pudic, precum şi dereglarea neuro-reflexă centrală a secreţiei de insulină, produsă de fenomenele de predominanţă vagală.

Răspunsurile organelor efectoare la stimularea nervilor simpatico-adrenergici şi parasimpatici (colinergici) sunt rezumate în tabelul 19.II.

TABELUL 19.II

Răspunsul organelor efectoare la impulsurile nervoase vegetative

Organele efectoare	*Impulsuri adrenergice*		*Impulsuri colinergice*
	Tip de receptor	*Răspunsuri*	*Răspunsuri*
1	2	3	4
Ochi			
Muşchi radial, iris	α_1	Contracţie (midriază) + +	–
Sfincter irian		–	Contracţie (mioză) + + +
Muşchi ciliari	β	Relaxare pentru vederea la distanţă +	Contracţie pentru vederea de aproape + + +
Cord			
Nod sino-atrial	β_1	Creşterea frecvenţei cardiace + +	Scăderea frecvenţei cardiace; oprire vagală + + +
Atrii	β_1	Creşterea contractilităţii şi a vitezei de conducere + +	Scăderea contractilităţii (de obicei) şi creşterea vitezei de conducere + +
Nod atrio-ventricular	β_1	Creşterea automatismului şi a vitezei de conducere + +	Scăderea vitezei de conducere; bloc atrio-ventricular + + +
Sistem His-Purkinje	β_1	Creşterea automatismului şi a vitezei de conducere + + +	Efect scăzut
Ventricule	β_2	Creşterea contractilităţii, a vitezei de conducere, a automatismului şi a ritmului *pacemaker*-ilor idioventriculari + + +	Uşoară scădere în contractilitate (după unii autori)

TABELUL 19.II (continuare)

1	2	3	4
Arteriole			
Coronare	α, β_2	Constricţie +; dilatare + +	Dilatare ±
Piele şi mucoase	α	Constricţie + + +	Dilatare
Muşchi scheletici	α, β_2	Constricţie + +; dilatare + +	Dilatare +
Cerebrale	α	Constricţie (uşoară)	Dilatare
Pulmonare	α, β_2	Constricţie +; dilatare	Dilatare
Viscere abdominale; renale	α_1, β_2	Constricţie + + +; dilatare +	–
Glande salivare	α	Constricţie + + +	Dilatare + +
Vene (sistemice)	α_1, β_2	Constricţie + +; dilatare + +	–
Plămân			
Muşchi bronşici	β_2	Relaxare +	Contracţie + +
Glande bronşice	α_1	Inhibiţie	Stimulare + + +
Stomac			
Motilitate şi tonus	α_2, β_2	Scădere (de obicei) +	Creştere + + +
Sfinctere	α	Contracţie (de obicei) +	Relaxare (de obicei) +
Secreţie		Inhibiţie (?)	Stimulare + + +
Intestin	α_1, β_1, β_2		
Motilitate şi tonus		Scădere +	Creştere + + +
Sfinctere		Contracţie(de obicei) +	Relaxare (de obicei) +
Secreţie		Inhibiţie (?)	Stimulare + +
Veziculă biliară şi căi biliare	β_2	Relaxare +	Contracţie +
Rinichi	β_2	Secreţie de renină + +	–
Vezică urinară			
Detrusor	β	Relaxare (de obicei) +	Contracţie + + +
Trigon şi sfincter	α	Contracţie + +	Relaxare + +
Ureter			
Motilitate şi tonus	α	Creştere (de obicei)	Creştere (?)
Uter	α, β_2	Gravid: contracţie (α) + Negravid: relaxare (β_2)	Variabil
Organe genitale masculine	α	Ejaculare + + +	Erecţie + + +
Piele			
Muşchi piloerectori	α	Contracţie + +	–
Glande sudoripare	α	Secreţie localizată +	Secreţie generalizată + + +
Capsulă splenică	α, β_2	Contracţie + + + relaxare +	–
Medulosuprarenală	–	–	Secreţie de adrenalină şi noradrenalină
Ficat	α, β_2	Glicogenoliză, gluconeogeneză + + +	Sinteză de glicogen +
Pancreas	α	Secreţie scăzută +	Secreţie + +
Acini	α_2	Secreţie scăzută + + +	–
Insule (celule)	β_2	Secreţie crescută +	–
Celule adipoase	α, β_1	Lipoliză + + +	–
Glande salivare	α_1 β	Secreţie de apă şi potasiu + Secreţie de amilază +	Secreţie de apă şi potasiu + + +
Glande lacrimale	–	–	Secreţie + + +
Glande nazo-faringiene	–	–	Secreţie + +
Glandă pineală	β	Sinteză de melatonină	–
Hipofiză posterioară	β_1	Secreţie de ADH	–

Din tabel reiese că stimularea colinergică determină la nivelul unor organe efecte inhibitoare, iar, din partea altora, răspunsuri excitatoare. La fel, simpaticul adrenergic apare uneori stimulator, alteori inhibitor. Sensul reacţiilor vegetative simpatico-parasimpatice este imprimat atât de mediatorii chimici eliberaţi şi receptorii membranari asupra cărora aceştia acţionează, cât şi de particularităţile fizico-chimice şi metabolice ale celulelor efectoare din teritoriul respectiv.

În paragraful anterior s-a arătat că efectele de un tip sau altul ale stimulării simpatico-parasimpatice au la bază procese neuro-umorale complexe, de eliberare fie a acetilcolinei, fie a catecolaminelor ca primi

mesageri, dublate de acţiunea lor asupra organelor efectoare prin intermediul receptorilor membranari colinergici şi adrenergici. Aceştia imprimă, în ultimă instanţă, sensul răspunsurilor induse de stimularea simpatică şi parasimpatică la nivelul diverselor ţesuturi şi organe.

În timp ce sistemul nervos simpatic intensifică activitatea organelor implicate în reacţiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop, parasimpaticul activează funcţiile viscerelor participante la procesele anabolice de refacere şi restabilire a echilibrului, de tip trofotrop (Hess, 1925). Asupra inimii, de exemplu, simpaticul acţionează în sens excitator, intensificând toate funcţiile muşchiului cardiac (forţă de contracţie, frecvenţă, conducere) prin mecanism beta-adrenergic, pentru a creşte aportul de sânge şi substanţe nutritive în teritoriul suprasolicitat. Prin acelaşi mecanism stimularea nervilor simpatici ai inimii provoacă dilataţia coronarelor, în vederea asigurării unui flux sanguin adecvat nevoilor nutritive crescute ale cordului în stare de hiperactivitate. Concomitent, activarea adreno-simpatică dilată musculatura bronşică, pentru a uşura schimburile de gaze dintre organism şi mediu. Efectele inverse ale excitării simpaticului toracic asupra inimii şi căilor respiratorii nu au încă o explicaţie satisfăcătoare. Ele ţin, desigur, de proprietăţile morfo-chimice ale musculaturii celor două teritorii efectoare.

Fiind organe dublu inervate, atât cordul, cât şi căile respiratorii inferioare prezintă reacţii de sens opus în cazul stimulării parasimpatice. Predominanţa vagală se însoţeşte de deprimarea activităţii ritmice a inimii şi de bronhoconstricţie. Oprirea cordului produsă de excitarea electrică a vagului este însă de scurtă durată, datorită fenomenului de scăpare ventriculară (*escape*), care face ca muşchiul cardiac să-şi reia activitatea contractilă în plină stimulare vagală. Natura sa pare a fi adrenergică, deoarece nu mai apare la animalul cu cordul spoliat de catecolamine, prin rezerpină. În timp ce vagul influenţează indirect circulaţia, prin acţiunea sa cardioinhibitoare, simpaticul joacă un rol hotărâtor în menţinerea tonusului vascular general. Prezenţa fibrelor simpatice vasoconstrictoare atât la nivelul arterelor mici şi mijlocii, cât şi în sectorul venos al arborelui vascular asigură adaptarea circulaţiei la nevoile locale şi generale ale organismului, în funcţie de tonusul centrilor vasomotori şi de conţinutul în cataboliţi acizi ai sângelui. Ori de câte ori presiunea sistemică are tendinţă la scădere, se produc reacţii neuro-reflexe compensatoare, cu participarea predominantă a nervilor simpatico-adrenergici. Acţiunea locală vasoconstrictoare a noradrenalinei eliberate este potenţată de lansarea concomitentă în circulaţie a adrenalinei din glanda medulosuprarenală, sub influenţa impulsurilor sosite de la centrii vasomotori pe calea marelui splanhnic.

În afara acţiunii simpaticomimetice bine cunoscute, adrenalina provoacă efecte hiperglicemiante, atât directe, rezultate din intensificarea glicogenolizei hepatice, cât şi indirecte, prin intermediul complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, eliberator de ACTH şi glucocorticoizi. Stimulând indirect secreţia de hormoni glucocorticoizi, adrenalina circulantă intensifică fenomenul de gluconeogeneză, în vederea refacerii substratului metabolic necesar combustiilor tisulare. Activarea complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal de către adrenalină constituie, de altfel, una din modalităţile principale de antrenare a verigii neuro-endocrino-metabolice la reacţiile ergotrope, nespecifice, de apărare, încadrate de Selye (1946) în sindromul general de adaptare.

Contrar sistemului adreno-simpatic, care acţionează în sens catabolizant şi consumptiv, parasimpaticul intervine în sens invers, anabolizant. Efectele de tip anabolic şi trofotrop ale stimulării parasimpatice sunt mai evidente în teritoriul subdiafragmatic şi îndeosebi la nivelul tractului digestiv. La acest nivel, simpaticul este inhibitor şi parasimpaticul devine stimulator. În timp ce motilitatea şi secreţiile gastro-intestinale sunt activate, respiraţia şi ritmul cardiac scad. La nivelul ficatului, parasimpaticul determină glicogenopexie. Vagotonia din timpul digestiei şi somnului favorizează astfel procesele de asimilare şi refacere a rezervelor energetice.

Organele excretoare (vezică, uretere) îşi intensifică, de asemenea, motilitatea sub influenţa excitării parasimpatice. Uterul reacţionează variabil, după cum este în stare de graviditate sau vacuitate şi, bineînţeles, în funcţie de stadiile ciclului estral.

Glandele sudoripare, splina şi membrana nictitantă, deşi au numai inervaţie simpatică, reacţionează prin contracţie atât la substanţele adrenergice, cât şi la cele colinergice. La rândul său, pupila se dilată sub influenţa simpaticului şi se micşorează în timpul excitării parasimpatice.

Din exemplele date, rezultă că activitatea multora din organele prevăzute cu funcţii vegetative este sub influenţa modulatoare a inervaţiei simpatico-parasimpatice. Rolul nervilor vegetativi este, deci, hotărâtor şi indispensabil nu atât în declanşarea răspunsului, ca în cazul inervaţiei motorii somatice, cât mai ales în

reglarea, coordonarea şi adaptarea activităţii organelor efectoare prevăzute cu funcţii vegetative la nevoile de moment ale individului. În modul acesta, componenta vegetativă a sistemului nervos asigură răspunsurile neuro-umorale şi endocrino-metabolice adecvate necesităţilor, permiţând organismului să se adapteze la noile condiţii şi să se comporte ca un tot unitar. Prin acelaşi mecanism al reacţiilor neuro-endocrino-metabolice de reglare şi control se realizează autoreglarea circulaţiei, respiraţiei, digestiei, excreţiei, temperaturii corporale şi a diverselor metabolisme, asigurând stabilitatea mediului intern, semnalată iniţial de Cl. Bernard (1878) şi denumită ulterior homeostazie (Cannon, 1932). La baza proceselor homeostazice stau fenomene adaptative de predominanţă simpatică sau parasimpatică, produse prin stimularea neuro-reflexă a structurilor vegetative centrale, care – după cum se ştie – scapă total sau parţial controlului conştient al scoarţei cerebrale. Este cazul reflexelor somato-vegetative: respirator, vasomotor, pupilar, salivar, faringian, vezical, genital etc.

Reacţiile neuro-vegetative compensatoare de autoreglare şi control al funcţiilor de întreţinere ale organismului sunt precedate de procese complexe de integrare şi prelucrare a informaţiilor sosite pe căile aferente la nivelul centrilor organo-vegetativi din axul cerebro-spinal. În afara rolului său efector, sistemul nervos vegetativ îndeplineşte, astfel, un important rol integrativ la nivel central, care va fi discutat în continuare.

19.13.3.1. **Rolul integrativ al sistemului nervos vegetativ**

Sistemul nervos vegetativ coordonează şi adaptează pe cale nervoasă şi umorală activitatea tuturor organelor implicate în menţinerea echilibrelor dinamice ale funcţiilor vitale. Dacă la periferie căile, locul şi modul de acţiune al structurilor nervoase vegetative sunt relativ distincte, la nivelul intranevraxial au loc fenomene de implicare somato-vegetativă de o complexitate deosebită. Cercetările histo-chimice şi electro-fiziologice efectuate în ultimele decenii au precizat că elementele vegetative din formaţiunea reticulată (FR) a trunchiului cerebral, diencefal, rinencefal şi scoarţa cerebrală se găsesc morfologic şi funcţional în strânsă legătură cu structurile somatice, realizând integrarea complexă a funcţiilor organo-vegetative cu cele ale vieţii de relaţie.

În prezent, dispunem de un volum impresionant de date analitice, referitoare atât la reprezentarea vegetativă nevraxială, cât şi la distribuţia mediaţiei chimice colinergice şi adrenergice centrale. Mediaţia colinergică reprezintă, după Laget (1970), aproximativ 80% în talamus şi nucleul caudat, 75% în cerebel, 35% în trunchiul cerebral şi 30% în neocortex. La rândul său, mediaţia adrenergică predomină la nivelul formaţiunii reticulate mezencefalo-diencefalice, iar cea serotoninergică în hipotalamus şi rinencefal. Prin procese enzimo-chimice insuficient cunoscute, structurile vegetative cerebro-spinale au capacitatea de a integra şi prelucra informaţiile primite atât pe calea sensibilităţii specifice talamo-corticale, cât şi prin intermediul aferenţelor nespecifice ale formaţiunii reticulate (FR), în vederea elaborării reacţiilor compensatorii, de adaptare a funcţiilor somato-vegetative la condiţiile impuse de mediul extern sau intern.

Componenta vegetativă centrală este reprezentată de centrii şi căile nervoase simpatice şi parasimpatice, existente de-a lungul întregului nevrax, de la scoarţa cerebrală şi până la măduva sacrată. După Hermann şi Cier (1970), centrii nervoşi vegetativi sunt de două feluri: de comandă şi de integrare. Primii sunt localizaţi în măduvă, bulb şi mezencefal, iar ceilalţi în FR, hipotalamus, talamus şi scoarţa cerebrală. Ei realizează trei modalităţi de integrare, al căror scop comun este de a armoniza funcţiile vitale şi a asigura echilibrele fizice, chimice indispensabile homeostaziei.

Integrarea vegetativă propriu-zisă se realizează cu participare exclusivă simpatico-parasimpatică prin mecanismul antagonismului interstimulant, descris altădată de Danielopolu (1954). Tipic din acest punct de vedere este cazul autoreglării presiunii sanguine.

Cea de a doua formă de integrare este integrarea somato-vegetativă realizată prin interpătrunderea uneia sau a mai multora din funcţiile vegetative cu manifestări ale vieţii de relaţie. Această formă apare cu atât mai complexă, cu cât structurile nervoase care o realizează sunt mai diferenţiate, atingând cel mai înalt grad la nivelul scoarţei cerebrale, locul proceselor de înaltă diferenţiere şi integrare.

Prezenţa centrilor vegetativi în imediata vecinătate a ariilor somatice şi asociative corticale asigură apariţia reacţiilor reflexe vegetative necesare pregătirii şi desfăşurării în limite normale a diferitelor forme

de activitate cerebrală. Prin acest mecanism, contracţia musculaturii striate, de pildă, ca manifestare somatică, se însoţeşte de vasodilataţie locală şi aport sanguin crescut, chiar de la începutul activităţii contractile a muşchiului. Tulburările vasomotorii asociate hemiplegiei de origine corticală sunt, de altfel, clasice, iar modificările pupilare şi lăcrimarea din timpul stimulării zonei motorii a muşchilor extrinseci ai ochiului sunt bine cunoscute.

După Guyton (1966), atât cortexul motor, cât şi cel premotor ar elabora, în urma integrării şi prelucrării aferenţelor senzoriale specifice şi nespecifice sosite la scoarţă, nu numai răspunsuri somatice, ci şi vegetative. Excitarea electrică a girusului sigmoid anterior, de exemplu, provoacă efecte presoare şi tahicardie de natură adreno-simpatică, în timp ce stimularea circumvoluţiei suprasilviene produce vasodilataţie, hipotensiune, apnee şi intensificarea motilităţii intestinale pe cale parasimpatică.

Numeroase alte arii corticale participă la procesele de integrare superioară somato-vegetativă, caracteristice scoarţei cerebrale. În ariile 6, 8 şi 9 ale cortexului premotor, au fost puse în evidenţă grupe de celule nervoase vegetative implicate în reglarea digestiei, sudaţiei şi secreţiei urinare, a căror scoatere din funcţiune determină accelerarea tranzitului intestinal, hiperhidroză şi tulburări de micţiune. La rândul său, contracţia detrusorului şi relaxarea sfincterelor este sub controlul centrilor vezicali din lobul paracentral. Un centru stimulator al contracţiilor uterine a fost găsit în partea internă a cortexului motor. Efecte inverse, de inhibare a activităţii sexuale, se obţin prin excitarea lobului piriform din rinencefal. Împreună cu nucleii amigdalieni, acesta reglează activitatea organelor sexuale şi comportamentul alimentar. În timp ce ablaţia lobului piriform determină hipersexualitate, stimularea amigdalei atrage după sine ingestie de alimente, asemănătoare cu cea produsă de excitarea lobilor olfactivi.

Aceste câteva exemple demonstrează că ariile vegetative corticale sunt implicate profund în integrarea şi coordonarea diferitelor forme de activitate somato-vegetativă.

Controlul cortical al funcţiilor vegetative şi psiho-emoţionale se exercită însă prin intermediul centrilor organo-vegetativi diencefalo-mezencefalici şi bulbo-medulari. Locul de primă importanţă din acest punct de vedere revine hipotalamusului. Ca principal centru subcortical de integrare vegetativă, hipotalamusul primeşte informaţii din întreg organismul, care determină, după caz, fie răspunsuri somato-vegetative motorii sau psiho-afective, fie diferite reacţii neuro-endocrine, cu participarea obligatorie a hipotalamusului antero-median, ca loc de formare a factorilor eliberatori ai celor şapte hormoni adenohipofizari.

Interrelaţiile neuro-endocrine constituie cea de a treia formă de integrare vegetativă. Majoritatea aferenţelor senzoriale specifice şi nespecifice influenţează (prin intermediul FR şi al complexului hipotalamo-hipofizar) secreţia glandei hipofize, prin mecanismul activării sau inhibării factorilor de eliberare a tropilor hipofizari, cu răsunet funcţional corespunzător la nivelul glandelor şi organelor-ţintă. La rândul lor, produşii de secreţie ai principalelor glande endocrine controlează activitatea secretorie a hipofizei, prin acelaşi mecanism al afectării *releasing*-factorilor de origine hipotalamică, în vederea restabilirii echilibrului. Tipic este cazul ACTH, stimulator al secreţiei de glucocorticoizi, a cărui lansare în circulaţie este inhibată de excesul de cortizon sau hidrocortizon circulant, ca urmare a blocării factorului eliberator respectiv din hipotalamus.

Fenomene similare de autoreglare a tropilor hipofizari, cu participarea produşilor de secreţie ai glandelor-ţintă, pe de o parte, şi a factorilor eliberatori hipotalamici, pe de alta, au fost descrise pentru toţi hormonii hipofizei anterioare.

Revenind la reacţiile somato-vegetative de natură hipotalamică, este de subliniat că, în timp ce ajustările vasomotorii, sudorale şi hidroelectrolitice din termoreglare se realizează pe cale vegetativă simpatico-parasimpatică, frisonul termic este o manifestare pur somatică. La rândul său, comportamentul alimentar controlat de centrii foamei din hipotalamusul lateral antrenează, de asemenea, ambele sectoare ale sistemului nervos. În strânsă conexiune morfo-funcţională cu nucleii simpatici din hipotalamusul posterior se găsesc centrii ergotropi vasoconstrictori, cardioacceleratori şi termogenetici. Excitarea lor directă sau reflexă declanşează o gamă variată de fenomene de predominanţă simpatică, reprezentate de tahicardie, hipertensiune, midriază şi hiperglicemie, însoţite de reacţii motorii şi afective de agresivitate. Fenomene similare produc descărcările brutale de adrenalină, care, străbătând cu uşurinţă bariera hemato-encefalică numai la nivelul hipotalamusului posterior, provoacă stimularea FR diencefalice ascendente, din care acesta face parte şi, prin intermediul ei, activarea scoarţei cerebrale.

Hipotalamusul anterior este, din contră, sediul centrilor trofotropi de natură parasimpatică, prevăzuţi cu proprietăţi vasodilatatoare termolitice şi neurosecretoare. Excitarea osmoreceptorilor Verney, din imediata vecinătate a nucleului supraoptic, de către presiunea osmotică crescută a plasmei sanguine determină, pe plan somatic, actul comportamental adecvat procurării şi ingestiei de apă, iar, pe plan vegetativ, hipersecreţia de hormon antidiuretic în hipotalamusul anterior, care este depozitat doar în retrohipofiză, în vederea lansării în circulaţie, la nevoie, şi restabilirii echilibrului osmotic prin antidiureză. Acesta este un alt exemplu de integrare şi activitate somato-vegetativă şi endocrină conjunctă, realizată cu participarea obligatorie a hipotalamusului.

Strâns legată morfologic şi funcţional de hipotalamus este FR a trunchiului cerebral, al cărei rol integrativ este, de asemenea, bine cunoscut. Prezenţa centrilor organo-vegetativi în feutrajul polineuronal al căilor nespecifice aferente şi eferente reticulare asigură condiţii optime de integrare a informaţiilor sosite pe cale nervoasă sau umorală, în vederea elaborării reacţiilor comportamentale şi vegetative corespunzătoare.

De menţionat că, cu cât coborâm spre bulb şi măduvă, cu atât rolul de integrare şi control neuro-reflex al funcţiilor somato-vegetative este mai limitat. Dacă la nivel mezencefalic componenta somatică este încă suficient de pronunţată, în cazul reflexelor oculo-cefalogire, reglarea circulaţiei cu ajutorul centrilor vasomotori bulbari se realizează prin mecanism neuro-reflexe exclusiv vegetative.

Homeostazia circulatorie este, de exemplu, după cum se ştie, consecinţa reacţiilor reflexe neuro-umorale compensatoare, determinate de variaţiile în plus sau în minus ale presiunii şi gazelor sanguine. Detectarea acestor variaţii se face prin zonele reflexogene sino-carotidiană şi endocardo-aortică, ale căror elemente sensibile la modificările presionale şi de compoziţie a sângelui fac oficiul de traductor al semnalelor preso- şi chemoreceptoare în influx nervos. În condiţii normale, atât hipo-, cât şi hipertensiunea de la nivelul zonelor reflexogene provoacă reacţii reflexe de sens invers, în vederea restabilirii echilibrului tensionat. Modificând frecvenţa cardiacă şi tonusul vascular, aceste reacţii afectează ambii factori implicaţi în menţinerea şi adaptarea presiunii sanguine la necesităţi. Ori de câte ori presiunea cu care sângele circulă prin vasele mari are tendinţă la scădere, se produc fenomene de predominanţă simpatică, reprezentate de tahicardie şi vasoconstricţie care, crescând debitul cardiac şi rezistenţa periferică, corectează prompt tulburarea circulatorie. Prin acest mecanism neuro-reflex, se evită scăderea presiunii sanguine în timpul trecerii de la clino- la ortostatism, precum şi prăbuşirile brutale de tensiune în cazul hemoragiilor mici şi mijlocii. Dacă, din contră, presiunea cu care sângele ajunge la nivelul zonelor reflexogene depăşeşte valorile normale, apar reacţii reflexe de natură parasimpatică, de tip cardioinhibitor şi vasodilatator. În modul acesta, presiunea reglează presiunea, aşa cum spunea Morat, prin mecanismul conexiunii inverse, al reacţiilor de *feed-back*, iar creşterile din timpul efortului fizic, emoţiilor şi suprasolicitărilor neuro-psihice sunt reduse la minimum.

Acestea sunt doar câteva din exemplele ce se pot da, privind rolul integrativ al sistemului nervos vegetativ. Celelalte aspecte ale autoreglării şi adaptării funcţiilor vegetative la solicitările din afara şi din interiorul organismului, prin mecanisme neuro-reflexe centrale, au fost prezentate la capitolele consacrate reglărilor neuro-umorale ale marilor funcţii.

20. MODALITĂŢI DE FUNCŢIONARE A SISTEMULUI NERVOS

Cei aproximativ 10^{12} neuroni, ca unităţi structurale, genetice şi funcţionale ale ţesutului nervos, dublaţi de un număr aproximativ de 10 ori mai mare de celule gliale, sunt prevăzuţi cu capacitatea de recepţie, conducere, stocare, integrare şi prelucrare de informaţii, în vederea elaborării de reacţii reflexe somato-vegetative, somatice voluntare, comportamentale sau ideative. Dispuşi sub formă de reţele, circuite sau agregate neuronale, ei intră în construcţia căilor aferente senzitivo-senzoriale, a centrilor nervoşi şi a căilor eferente somatice şi vegetative.

La baza funcţiilor diferenţiate ale acestora stau particularităţile morfo-funcţionale şi neurochimice menţionate în capitolul consacrat noţiunilor de fiziologie neuronală. Ele asigură transmiterea unidirecţională a informaţiilor specifice preluate de la nivelul organelor de simţ, suprafeţei corporale, viscerelor, zonelor reflexogene sau altor teritorii receptoare la centrii de integrare şi răspuns reflex sau voluntar. Stimularea zonelor receptoare poate determina o reacţie imediată sau întârziată, ca urmare a stocării informaţiei respective, pentru o durată variabilă, la nivelul centrilor nervoşi, până la eliberarea răspunsului. Releele sinaptice impun nu numai sensul unic al semnalelor în sistemul nervos, ci realizează şi prelucrarea şi modularea lor, facilitând sau inhibând transmiterea informaţiei de la un neuron la altul. Răspunsul elaborat de către centrii nervoşi somatici sau vegetativi ajunge la organele efectoare pe cale nervoasă somato-vegetativă, determinând fie contracţia musculaturii scheletice sau netede, fie secreţia unor glande exocrine sau endocrine. Cea mai simplă formă de activitate nervoasă este actul reflex.

20.1. ACTIVITATEA REFLEXĂ

Activitatea reflexă poate fi definită ca răspunsul specific involuntar la un stimul senzitivo-senzorial adecvat. Ea are la bază acte reflexe elementare, reprezentate în majoritatea cazurilor de o contracţie musculară sau secreţie glandulară. Actul reflex constă în transformarea unui stimul senzitivo-senzorial specific într-o reacţie efectoare motorie sau secretorie, fără participare conştientă. Conştienţa ia act doar de producerea reflexului.

Reacţiile reflexe pot fi înnăscute sau dobândite, prin condiţionare. Reflexele înnăscute sunt caracteristice speciei şi invariabile. Ele pot fi simple (monosinaptice, flexie, extensie etc.) sau complexe (polisinaptice, segmentare, intersegmentare etc.).

După tipul receptorilor implicaţi în declanşarea reacţiei, reflexele se împart în exteroceptive (tactile, termice, dureroase, vizuale, auditive etc.), proprioceptive (miotatice, osteo-tendinoase) sau interoceptive (baroceptoare, respiratorii, gastro-intestinale etc.).

Reflexele condiţionate se realizează prin asocierea unui stimul absolut (fundamental) cu un stimul indiferent. După un număr de asocieri, stimulul indiferent (condiţionat) determină acelaşi răspuns reflex ca şi excitantul absolut (necondiţionat), datorită conexiunii temporare realizate între focarele de excitaţie ale celor două căi aferente. Producerea reflexelor condiţionate necesită participarea etajelor superioare ale sistemului nervos central şi, mai ales, a scoarţei cerebrale.

Ansamblul neuronal implicat în realizarea unui act reflex poartă numele de arc reflex. Acesta leagă receptorul de efector prin intermediul centrilor reflecşi.

20.1.1. ARCUL REFLEX

Arcul reflex elementar este format din următoarele cinci elemente componente:

- receptorul specific diferenţiat sau simpla terminaţie nervoasă liberă;
- unul sau mai mulţi neuroni senzitivi ai căii aferente;
- centrul reflex intra- sau extranevraxial;
- calea eferentă somatică sau vegetativă;
- organul efector muscular sau secretor.

Ca şi actul reflex, arcul reflex este înnăscut, necesitând prezenţa şi integritatea tuturor elementelor sale constituente.

Cel mai simplu arc reflex este format din doi neuroni, unul senzitiv (aferent), cu corpul celular în ganglionul spinal, şi altul motor (eferent), cu sediul în coarnele anterioare ale măduvei spinării. Este cazul reflexelor monosinaptice sau miotatice (fig. 20.1). Majoritatea actelor reflexe se realizează cu participarea mai multor neuroni intercalari, prezentând o latenţă direct proporţională cu numărul acestora. Acestea sunt reflexele polisinaptice, ale căror conexiuni interneuronale fac posibile reacţiile necesare adaptării la mediu.

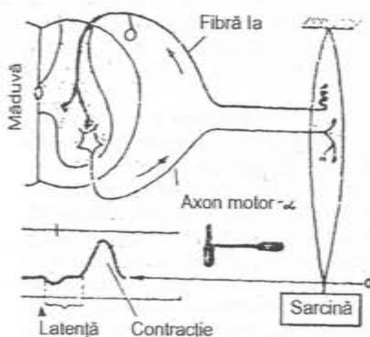


Fig. 20.1. Reflexul monosinaptic.

Spre deosebire de arcul reflex monosinaptic sau polisinaptic somatic, arcul reflex vegetativ prezintă şi un neuron ganglionar pe traiectul căii eferente. Acesta fragmentează calea eferentă în două segmente, unul preganglionar şi altul postganglionar. La nivelul sinapsei ganglionare are loc modularea impulsului eferent vegetativ şi concentrarea sau dispersia mesajului nervos, după cum aceasta se găseşte în apropiere sau la distanţă de organul efector. În general, articulaţia sinaptică între primul şi cel de-al doilea neuron al căii eferente vegetative are loc în imediata vecinătate a teritoriului efector, în cazul căii parasimpatice, şi la distanţă de acesta, în cazul eferenţelor simpatice. De aici, efectele mai difuze ale descărcărilor reflexe simpatice decât ale celor parasimpatice. Intensitatea şi durata lor depind de excitant şi de reactivitatea elementelor constitutive ale arcului reflex.

Receptorii sunt celule diferenţiate pentru detectarea şi recepţionarea variaţiilor energetice din interiorul sau din afara organismului, cu rol de impuls nervos. De regulă, ei sunt sensibili la o singură formă de energie, pe care o transformă în impuls nervos cu modulare de frecvenţă, în funcţie de intensitatea excitantului. Diversele tipuri de receptori, începând cu terminaţiile nervoase libere şi sfârşind cu fusurile neuro-musculare, au fost prezentate la căile senzitivo-senzoriale ascendente. După natura excitantului, receptorii pot fi mecanoreceptori, chemoreceptori, termoreceptori, fotoreceptori, nociceptori (tactili, termici, dureroşi), interoceptori (viscerali) şi proprioceptori (fusuri neuro-musculare, corpusculi tendinoşi Golgi). Detectarea, preluarea şi transformarea informaţiilor specifice în influx nervos de către diversele tipuri de receptori se realizează în două moduri.

O primă modalitate este reprezentată de producerea potenţialului generator. Acesta apare ca urmare a efectului mecanic sau chimic al excitantului asupra terminaţiei nervoase libere, determinând creşterea permeabilităţii ionice şi depolarizarea membranei propagată electronic până la primul nod Ranvier, unde generează potenţialul de acţiune propriu-zis, ca expresie electrică a impulsului nervos.

Cea de-a doua modalitate o constituie potenţialul de receptor, determinat prin aceleaşi fenomene electro-chimice de depolarizare membranară, produse de deformarea sau alterarea chimică a acestuia. Comportându-se ca un veritabil electrod de stimulare, potenţialul de receptor excită electrotonic terminaţiile senzitive din jur. Amplitudinea acestuia este direct proporţională cu intensitatea stimulului, iar durata sa relativ mare permite apariţia unor potenţiale de acţiune repetate la nivelul terminaţiei nervoase şi, de aici, de-a lungul căii senzitivo-senzoriale aferente. Ca senzori, traductori ai diverselor

forme de energie specifică în influx nervos, receptorii prezintă un prag de excitabilitate variabil în funcţie de particularităţile structurale şi întinderea suprafeţei receptoare, pe de o parte, şi de intensitatea şi durata excitantului, pe de alta.

Majoritatea receptorilor prezintă fenomenul de adaptare. Acesta se produce rapid în cazul receptorilor tactili sau al corpusculilor Golgi, apare lent în cazul receptorilor nociceptivi şi este inexistent la nivelul fusurilor neuro-musculare. Primii se mai numesc şi receptori fazici, întrucât dau informaţii doar despre apariţia şi viteza de producere a unei modificări, iar ultimii sunt denumiţi tonici, pentru că aduc informaţii continue privind relaţiile organismului cu mediul.

Căile aferente sunt reprezentate de prelungirile dendritice şi axonale ale neuronilor senzitivi, care asigură conducerea ascendentă a informaţiilor extero-, intero- şi proprioceptive de la nivelul receptorilor spre centrii reflecşi. Acestea aparţin fie terminaţiilor dendritice ale celulelor pseudounipolare din ganglionii spinali, fie neuronilor cu nucleii de origine în trunchiul cerebral.

Fibrele spinale au prelungiri axonale scurte, ce închid arcul reflex medular, şi lungi, de asociaţie, descendentă sau ascendentă, cu cordoanele medulare de conducere spino-talamo-corticală. Transmiterea informaţiilor la centrii reflecşi se realizează saltatoriu, cu viteză mare de conducere, în cazul fibrelor mielinice, sau din aproape în aproape, cu viteză mică de conducere, prin fibrele amielinice, ca urmare a binecunoscutelor fenomene electro-chimice de depolarizare şi repolarizare membranară. În cazul stimulilor subliminari, aceştia pot atinge pragul de excitaţie prin sumare temporo-spaţială, cu participarea unor circuite reverberante facilitatorii. La nivelul sinapselor interneuronale se pot produce fenomene de amplificare, filtrare sau inhibare a aferenţelor senzitivo-senzoriale, datorită fie diverselor modalităţi de articulaţie a terminaţiilor presinaptice cu cele postsinaptice (convergenţă, divergenţă, reverberaţie etc.), fie eliberării de mediatori chimici excitatori sau inhibitori. Uneori, neuronii stimulatori continuă să descarce salve de impulsuri aferente şi după îndepărtarea excitantului specific care le-a provocat. Acestea se datoresc fenomenului de postdescărcare, circuitelor în paralel sau circuitelor reverberante, cu durată de la câteva zeci de milisecunde, până la câteva minute sau ore. Starea de veghe poate fi considerată ca exemplu de reverberaţie a circuitelor neuronale cortico-subcorticale. În general, durata fenomenului de reverberaţie depinde de oboseala sinaptică.

Centrii reflecşi au sediul fie extranevraxial, la nivelul ganglionilor vegetativi (para- sau prevertebrali), fie intranevraxial, în măduva spinării, trunchiul cerebral sau în centrii nervoşi superiori. Ei integrează, stochează şi prelucrează informaţiile primite pe căi nervoase sau umorale aferente şi elaborează reacţiile somato-vegetative adecvate, prin mecanisme insuficient cunoscute. În funcţie de numărul de interneuroni, centrii reflecşi realizează arcuri reflexe directe, monosinaptice sau difuze, polisinaptice segmentare şi intersegmentare. Din cuantumul de informaţii specifice sosite la nivelul centrului reflex, numai o mică parte este utilizată la producerea reacţiei reflexe, restul fiind depozitat în releele sinaptice ale acestuia. Procesul de preluare şi engramare a informaţiilor la nivel sinaptic este facilitat prin repetarea stimulării senzitivo-senzoriale. După un număr oarecare de semnale ajunse la nivelul sinapselor, acestea devin atât de facilitate, încât pot reacţiona mai intens sau chiar spontan. Asemenea modalităţi de engramare şi răspuns se întâlnesc mai ales la nivelul centrilor reflecşi superiori, a căror activitate poate fi stimulată sau inhibată şi pe cale reflex-condiţionată.

Căile eferente sunt reprezentate de fibrele motorii care asigură contractilitatea muşchilor scheletici, pe de o parte, şi inervaţia vegetativă a musculaturii netede viscerale şi teritoriilor glandulare, pe de altă parte. În cazul reflexelor somatice, calea eferentă este formată dintr-un singur neuron, cu sediul în coarnele anterioare ale măduvei spinării, având ca mediator chimic acetilcolina la nivelul plăcii motorii. Această cale eferentă aparţine fibrelor mielinice A-alfa cu viteză mare de conducere. În afara sa, calea eferentă somatică conţine fibre gamma-motorii, care constituie „bucla gamma", cu rol contractil asupra extremităţilor fibrei intrafusale, în vederea reglării şi adaptării tonusului muscular bazal la necesităţile variabile ale activităţii motorii. Primind sub tensiune receptorii anulo-spirali ai fusului neuro-muscular situat în paralel faţă de fibrele musculare extrafusale, „bucla gamma" stimulează indirect motoneuronul A-alfa şi declanşează reflex contracţia până la atingerea lungimii predeterminate. Motoneuronii gamma deţin un rol deosebit de important în cazul reflexelor miotatice de postură. La rândul său, calea eferentă vegetativă este bineuronală, fiind constituită dintr-un neuron simpatic sau parasimpatic preganglionar şi altul postganglionar, corespunzător fiecăreia din cele două căi vegetative (fig. 20.2).

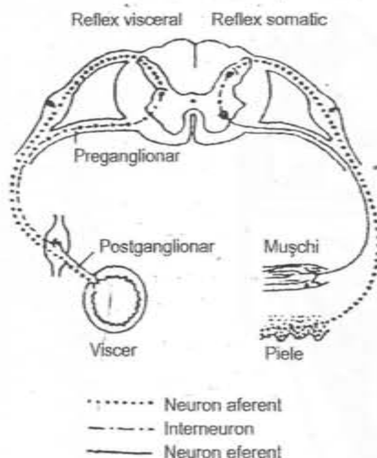


Fig. 20.2. Căile aferente şi eferente ale reflexelor somatice şi vegetative.

Mediaţia chimică interneuronală este asigurată de acetilcolină atât la nivelul ganglionilor parasimpatici, cât şi al celor simpatici.

Spre deosebire de teritoriul preganglionar, neuronii postganglionari ai căii eferente vegetative folosesc mediatori chimici diferiţi, acetilcolina la nivelul terminaţiilor parasimpatice şi noradrenalina sau dopamina ca neurotransmiţători simpatici. Astfel, în timp ce acetilcolina face oficiul de mediator chimic colinergic atât la nivelul plăcii motorii, cât şi în ganglionii vegetativi simpatico-parasimpatici şi terminaţiile parasimpatice postganglionare, noradrenalina sau dopamina asigură mediaţia chimică adrenergică numai în teritoriul terminaţiilor fibrelor postganglionare simpatice. Sensul şi durata reacţiilor reflexe somatice şi vegetative motorii sau secretorii depind atât de complexitatea şi reactivitatea arcului reflex, cât şi de a organului efector.

Organele efectoare sunt reprezentate de musculatura scheletică, în cazul reflexelor somatice, şi de fibrele musculare netede viscerale sau celulele secretoare glandulare, în cazul reflexelor vegetative. Răspunsurile acestora depind de tipul şi densitatea receptorilor specifici de la nivelul suprafeţelor membranare ale organelor respective. Dacă la nivelul fibrelor musculare striate se găsesc numai receptori colinergici predominant nicotinici, în organele prevăzute cu funcţii vegetative există ambele tipuri de receptori, atât colinergici, cât şi adrenergici. La rândul lor, receptorii colinergici şi adrenergici sunt de două feluri: muscarinici şi nicotinici, şi, respectiv, alfa- şi beta-adrenergici, prevăzuţi cu proprietăţi reactive antagoniste. În afara receptorilor specifici mediaţiei colinergice şi adrenergice clasice, suprafaţa membranară a celulelor efectoare viscerale este burată cu formaţiuni receptoare pentru diverse alte substanţe biologic active (serotonină, histamină, prostaglandine, peptide, purine etc.), cu rol activator sau inhibitor. În felul acesta, reacţiile reflexe ale organelor efectoare depind nu numai de cantitatea de mediator chimic eliberat de la nivelul terminaţiilor nervoase ale căii eferente, ci şi de gradul de participare a substanţelor modulatoare locale şi generale.

20.1.2. PROPRIETĂŢILE FUNDAMENTALE ALE REFLEXELOR

Reflexele somatice şi vegetative posedă o serie de proprietăţi fundamentale ce ţin fie de caracterele generale ale transmiterii sinaptice, fie de organizarea funcţională a arcului reflex.

Unidirecţionalitatea este proprietatea care asigură direcţia propagării într-un singur sens a influxului nervos la nivelul articulaţiei sinaptice interneuronale, şi anume din teritoriul presinaptic spre cel postsinaptic. Graţie acestei proprietăţi, impulsul nervos se transmite în sens centripet, prin fibrele senzitive, şi centrifug, prin fibrele motorii somatice şi vegetative. Astfel, informaţiile senzitivo-senzoriale plecate de la nivelul receptorilor ajung la centrii reflecşi şi, de aici, la organele efectoare, determinând reacţiile corespunzătoare.

Latenţa actului reflex are la bază fenomenul de întârziere sinaptică, cumulat cu timpul de conducere aferentă şi eferentă. Acestea depind de numărul sinapselor şi neuronilor traversaţi de influxul nervos. Dacă timpul de latenţă al reflexului monosinaptic este numai de 0,5–0,7 ms, el poate atinge 100 ms în cazul reflexului controlateral de flexiune.

Fatigabilitatea este consecinţa reducerii sau epuizării mediatorului chimic la nivelul releelor sinaptice ale arcului reflex, datorită fie eliberării excesive, fie refacerii lente a acestuia. În comparaţie cu teritoriul fragil sinaptic, căile nervoase aferente şi eferente sunt mult mai rezistente atât la suprasolicitări, cât şi la toxicele endogene sau exogene.

Sumaţia temporo-spaţială constă în însumarea stimulilor subliminari în timp şi spaţiu, în vederea transformării lor în stimuli eficienţi. În cazul sumaţiei temporale, stimulii aferenţi separaţi, ineficienţi prin ei înşişi, provoacă o stare de excitaţie latentă, care, sumându-se cu efectele de acelaşi tip ale stimulilor următori, determină în final apariţia impulsului nervos. Pentru ca fenomenul de sumaţie temporală să aibă loc, este necesar ca intervalul între stimuli să nu depăşească 10–15 ms. Sumaţia spaţială se referă la însumarea a doi sau mai mulţi stimuli subliminari sosiţi simultan pe căi diferite la nivelul aceluiaşi neuron. Prin fenomene de sumaţie spaţială se realizează convergenţa, facilitarea sau ocluzia undei de excitaţie la nivelul centrilor reflecşi.

Convergenţa şi divergenţa sunt modalităţi de concentrare sau disipare a influxului nervos interneuronal. În cazul convergenţei, acelaşi neuron poate primi pe căi sinaptice conexe informaţii simultane de la mai mulţi neuroni. Acestea sunt integrate la nivelul neuronului efector, determinând caracteristicile răspunsului elaborat şi transmis pe o cale comună finală spre organele executoare. Ca exemplu poate fi dat neuronul motor din coarnele anterioare ale măduvei, la nivelul căruia converg fibre nervoase atât cortico-spinale, cât şi senzitive şi somato-senzoriale. Fenomene inverse de divergenţă pot avea loc la nivelul releelor sinaptice interneuronale. Acestea realizează activarea unui mare număr de neuroni efectori sau intercalari de către stimulul unic presinaptic. Fenomenele de convergenţă şi divergenţă de la nivel medular sunt ilustrate în fig. 20.3.

Facilitarea şi ocluzia sunt proprietăţi induse pozitiv sau negativ asupra neuronilor postsinaptici de către semnalele presinaptice. Când influxul nervos trece de la un neuron presinaptic în teritoriul postsinaptic al unui *pool* (complex) neuronal, o parte din neuronii postsinaptici nu sunt stimulaţi suficient pentru a atinge pragul de excitaţie. Aceştia rămân în zona facilitată, subliminară, şi devin activi, ulterior, prin sumaţie temporo-spaţială. Stimularea puternică a unei căi presinaptice poate, din contră, împiedica răspunsul neuronilor postsinaptici situaţi în zona de descărcare simultană a neuronului învecinat. Fenomenul apare, de regulă, la locul de suprapunere a celor două zone de descărcare şi poartă numele de ocluzie. El trebuie diferenţiat de inhibiţie, întrucât are la bază interacţiunea dintre două sinapse excitatoare, fără participarea unui neuron inhibitor de tipul celulelor Renshaw medulare.

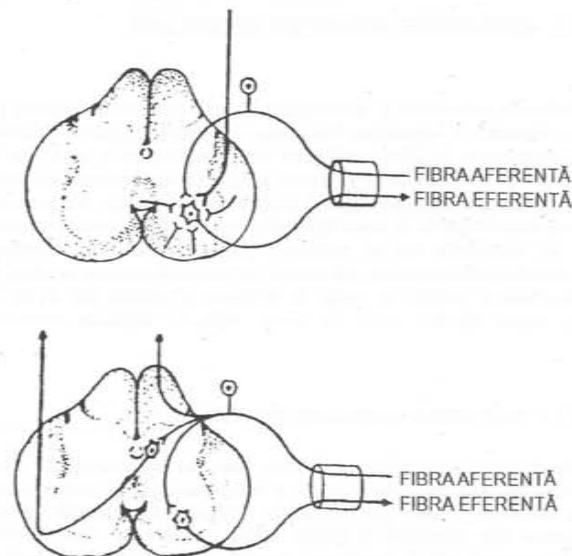


Fig. 20.3. Fenomenele de convergenţă şi divergenţă la nivel medular.

Iradierea se datorește propagării excitației prin neuronii intercalari și căile de asociație la distanță de locul excitării. Cu cât excitația aferentă este mai puternică, cu atât va cuprinde un număr mai mare de segmente medulare. Pe această bază, Pflüger a descris legile iradierii reflexelor somatice (legile: localizării, unilateralității, simetriei și generalizării), în funcție de intensitatea excitantului.

Sediul reflexelor somatice și vegetative la nivelul diverselor segmente ale axului cerebro-spinal a fost stabilit pe baza observațiilor clinice verificate cu ajutorul unor preparate experimentale adecvate. În cazul reflexelor medulare, de exemplu, s-a folosit animalul spinalizat sau decerebrat, în vederea îndepărtării influențelor supraiacente, cerebrale. Secționarea măduvei spinării la nivelul primelor vertebre cervicale, practicată la animalele spinale, determină o perioadă variabilă (de ore sau zile) de inhibiție medulară, urmată de reluarea reflectivității, permițând astfel studiul reflexelor cu sediul exclusiv medular. La rândul său, secțiunea intercoliculară de la animalele decerebrate, suprimând influențele descendente inhibitoare ale nucleilor bazali, provoacă exacerbarea reacțiilor reflexe medulare, mai ales antigravitaționale.

În felul acesta, s-a precizat rolul reflexelor somato-motorii medulare în asigurarea posturii și tonusului muscular, în general.

Tonusul postural, ca stare de contracție parțială a mușchilor care asigură menținerea poziției normale a corpului în repaus și mișcare, este rezultatul echilibrului dinamic dintre circuitele tonigene aferente (fus neuro-muscular, organ tendinos Golgi) și eferente (neuron motor A-alfa, „bucla gamma“) medulare, modulate permanent de formațiunile nervoase supramedulare. Acestea intervin fie neuro-reflex, fie voluntar, după cum este vorba de influențe subcorticale (din trunchiul cerebral, nuclei bazali, cerebel) sau corticale.

În afara reflexelor posturale și statokinetice, la nivelul trunchiului cerebral și diencefalului se găsesc centrii reflecși reglatori ai principalelor funcții organo-vegetative și endocrine. Cu cât centrii respectivi sunt situați mai superior, cu atât capacitatea lor de integrare și elaborare a reacțiilor neuro-reflexe apare mai complexă. La nivel medular, având loc procese de integrare inferioară a aferențelor somato-vegetative periferice, reacțiile reflexe sunt elementare.

20.2. REFLEXELE SOMATICE MEDULARE

În afara funcției de conducere ascendentă și descendentă anterior prezentate, măduva spinării este sediul unor importante reflexe somatice și vegetative. Din prima categorie a reflexelor somatice fac parte reflexele monosinaptice și plurisinaptice. În timp ce reflexele monosinaptice au la bază doar doi neuroni și o singură articulație sinaptică la nivel medular, reflexele plurisinaptice prezintă doi sau mai mulți neuroni intercalari. După receptorul care inițiază răspunsul somato-motor medular, reflexele somatice pot fi împărțite în proprioceptive și exteroceptive. În cazul reflexelor medulare proprioceptive, receptorii sunt situați în mușchiul însuși, iar stimularea lor se realizează prin întinderea sau scurtarea fusurilor neuro-musculare. Reflexele somatice exteroceptive, din contră, au teritoriul receptor în afara mușchiului, în zonele tegumentare sau mucoase și constau în reacții de retragere și apărare față de un agent nociv oarecare (înțepătură, arsură, curent electric etc.). De aceea, reflexele somatice exteroceptive sunt denumite și nociceptive.

20.2.1. REFLEXELE MEDULARE MONOSINAPTICE

Din categoria reflexelor somatice monosinaptice formate doar din doi neuroni fac parte reflexele miotatice. Acestea sunt reflexe osteo-tendinoase de întindere și extensie ce produc contracția unui mușchi, ca urmare a întinderii lui și tensionării fusului neuro-muscular (Kühne), concomitentă cu cea a fibrelor musculare extrafusale. Întinderea este transmisă la centrul reflex medular pe calea fibrelor mielinice aferente cu diametru mare și conducere rapidă, aparținând grupului I din rădăcinile dorsale. Acestea se articulează monosinaptic cu neuronii motori care inervează același mușchi, determinând răspunsul reflex

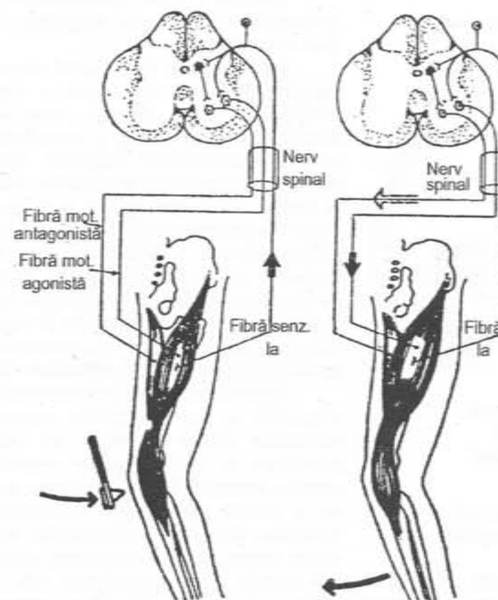


Fig. 20.4. Reflexul rotulian.

contractil după o perioadă de latență doar de 1–3 milisecunde. Extensia gambei pe coapsă, produsă de contracția cvadricepsului în urma percuției tendonului rotulian, se realizează prin acest mecanism (fig. 20.4). Percuția tendonului Achile provoacă, de asemenea, pe cale reflexă monosinaptică, contracția tricepsului sural și extensia labei piciorului pe gambă. În timpul contracției, fusurile neuro-musculare se relaxează, ducând la încetarea stimulării reflexe miotatice, fapt ce explică durata scurtă a reflexului. În general, tensionarea tendonului muscular reprezintă excitantul fiziologic al reflexului miotatic. La producerea acestuia participă atât filetele nervoase terminale anulo-spirale ale fusurilor neuro-musculare, cât și organul tendinos Golgi dispus în serie față de fibrele musculare extrafusale. Creșterea tensiunii în tendon în timpul contracției musculare, activând pasiv receptorii tendinoși Golgi, determină, pe calea fibrelor aferente aparținând grupului Ib, activarea neuronului motor medular și contracția mușchiului respectiv, în vederea întreținerii tonusului muscular. Ca elemente receptoare ale arcului reflex miotatic participă și corpusculii Vater-Pacini, precum și terminațiile nervoase libere din capsula articulară și sinovială.

Referitor la zona striată a extremității fusurilor neuro-musculare, se știe că aceasta este sub controlul nervos al fibrelor gamma-eferente, a căror activare determină, prin contracția fibrelor musculare fusale, și creșterea sensibilității receptorilor anulo-spirali la întindere. Prin intermediul fibrelor gamma, reflexele miotatice (osteo-tendinoase) pot fi influențate de impulsurile nervoase supraspinale, anxietate, durere etc. Clasic este cazul exagerării reflexului rotulian în timpul manevrei Jendrassik (efortul de îndepărtare a mâinilor împreunate).

Lipsa neuronului intercalar conferă reflexelor miotatice o serie de proprietăți caracteristice. Astfel, spre deosebire de celelalte reflexe, acestea nu prezintă fenomenul de adaptare a receptorilor la excitantul specific, întinderea. Datorită acestui fapt, reflexul miotatic menține neschimbată lungimea mușchiului și, respectiv, poziția normală a membrului.

Adaptarea la întindere ar fi urmată de scăderea tonusului muscular şi tulburarea profundă a funcţiei motorii. Luptând împotriva lungirii muşchilor extensori prin forţa gravitaţiei, reflexele miotatice participă la menţinerea tonusului postural. Pentru acest motiv, reflexele miotatice se mai numesc şi antigravitaţionale.

Sub influenţa gravitaţiei, genunchii tind să se îndoaie, ducând la prăbuşirea corpului. Îndoirea genunchilor are însă ca efect alungirea cvadricepsului, urmată de declanşarea reflexului miotatic, care readuce membrul la poziţia de extensie iniţială. Întinderea constituind excitantul fiziologic al reflexelor miotatice, rolul acestora în menţinerea tonusului muscular devine esenţial pentru asigurarea posturii şi efectuarea diverselor acte motorii. Secţionarea rădăcinilor posterioare sau anterioare duce la dispariţia reflexului miotatic şi a tonusului muscular. Funcţia tonigenă a acestui reflex nu ţine însă numai de integritatea lui anatomică, ci şi de influenţele facilitatoare sau inhibitoare exercitate de formaţiunile nervoase supramedulare asupra neuronilor motori periferici de tip A-alfa şi gamma. Adaptarea fină şi adecvată a tonusului muscular la nevoile variabile ale organismului este, aşadar, rezultatul acţiunii complexe cerebro-spinale, cu participarea indispensabilă a reflexelor miotatice medulare. În afara reflexelor rotulian şi achilian menţionate, din această categorie fac parte reflexele bicipital, tricipital, maseterin etc. În cazul reflexului bicipital, percuţia tendonului bicepsului la plica cotului provoacă flexia antebraţului pe braţ. Percuţia inserţiei olecraniene a tricepsului declanşează reflexul tricipital, de extensie a antebraţului pe braţ. Reflexul maseterin constă în contracţia muşchilor ridicători ai mandibulei, produsă de percuţia mentonului, ca urmare a excitării centrilor neuro-reflecşi din trunchiul cerebral.

Datorită structurii lor bineuronale şi monosinaptice, reflexele miotatice au perioadă de latenţă scurtă, nu iradiază şi sunt lipsite de postdescărcare, sumaţie şi ocluzie. În acelaşi mod se explică rezistenţa mare a acestor reflexe la oboseală.

Explorarea clinică a reflexelor miotatice se face percutând tendonul unui muşchi oarecare şi urmărind contracţia sa reflexă. În general, toţi muşchii răspund la întinderea provocată de percuţie, dar nu în măsură egală. Răspunsurile cele mai evidente apar în cazul muşchilor antigravitaţionali, cum sunt extensorii membrelor, ridicătorii mandibulei etc. Acestea pot fi înregistrate cu ajutorul reflexografelor de diferite tipuri sau al electromiografelor. Una din modalităţile curente de explorare electromiografică a reflexelor monosinaptice la om o constituie înregistrarea reflexului Hoffman (reflexul H), produs de excitarea electrică a nervului popliteu la nivelul muşchiului gastrocnemian.

20.2.2. REFLEXELE MEDULARE POLISINAPTICE

Reflexele polisinaptice medulare prezintă două sau mai multe sinapse interneuronale la nivelul centrului reflex medular. Din această categorie fac parte atât reflexele segmentare de flexiune, extensie (simplă şi încrucişată) şi cutanate (abdominal, cremasterian, plantar), cât şi reflexele intersegmentare de scărpinare, ştergere, păşire etc.

Reflexul de flexiune este un reflex exteroceptiv de apărare, ce constă din retragerea prin flectare a segmentului de membru excitat de către un stimul nociv. Arcul reflex respectiv conţine cel puţin trei neuroni, dintre care măcar unul face oficiul de neuron intercalar. Aplicarea excitantului nociceptiv (înţepătură, arsură, ciupire etc.) determină contracţia muşchilor flexori şi inhibiţia extensorilor membrului agresionat. Răspunsul reflex este proporţional cu intensitatea excitantului, fiind mult mai limitat în cazul stimulilor slabi decât ai celor puternici. După întreruperea excitaţiei nociceptive, membrul sau segmentul respectiv nu revine imediat la poziţia iniţială, ci rămâne flectat un timp oarecare, datorită fenomenului de postdescărcare sinaptică medulară. La aceste particularităţi se adaugă tendinţa la iradiere, cu prinderea uneori a întregii extremităţi, şi durata relativ mare a răspunsului reflex. Reflexul de flexiune prezintă fenomenele de sumaţie, ocluzie, postdescărcare şi inducţie spinală. Latenţa sa variază între 8 şi 12 milisecunde din cauza atât a conducerii aferente mai lente prin fibrele senzitive mielinice A-delta şi amielinice C, cât şi a întârzierii plurisinaptice medulare.

Reflexul de extensie poate fi provocat nu numai prin stimularea fusurilor neuro-musculare ale muşchiului tensionat, caracteristică reflexelor proprioceptive, ci şi prin simpla atingere sau presiune uşoară exercitată asupra unor zone exteroceptive de contact cu suprafeţe dure. Tipic, din acest punct de vedere, este reflexul static de extindere a labei de pisică, produs de stimularea cutanată, de presiunea sau contactul regiunii plantare (perniţei) cu un corp oarecare. Acest reflex suplimentar de extindere poartă denumirea de *reacţia de magnet*, graţie atracţiei aparente pe care o exercită corpul cu care a fost excitată laba. În realitate, este vorba de o reacţie reflexă motorie indispensabilă staticii şi mersului.

În timp ce excitaţia mecanică a labei determină reflexul de extindere pentru a asigura poziţia normală a corpului şi mersul, stimularea electrică a acesteia provoacă reacţia inversă de flectare şi retragere din calea agentului nociv. De aici, prudenţa cu care trebuie interpretate reacţiile reflexe produse de curentul electric în comparaţie cu stimulii naturali şi dificultăţile de extrapolare a rezultatelor, întrucât semnificaţia funcţională a excitanţilor apare diferită.

Reflexul de extensie încrucişată (fig. 20.5) este manifestarea controlaterală a reflexului de retragere (*flexiune*) şi constă în contracţia muşchilor extensori ai unui membru în urma excitării căii aferente de partea opusă. De fiecare dată când unul din membrele inferioare este obligat să se retragă prin reflex de *flexiune*, extensorii celuilalt membru se contractă, pentru a asigura staţiunea bipedă. Stimularea nociceptivă a unei labe la pisica spinală provoacă flexiune ipsilaterală şi extensie controlaterală. La om, extensia membrului inferior controlateral asigură suportul greutăţii corporale în timpul retragerii membrului ipsilateral.

Reflexul de extensie încrucişată, fiind un reflex cu mulţi neuroni intercalari, are latenţă mare, de 40–100 de milisecunde. Ca şi reflexul de flexiune, este prevăzut cu proprietăţi de iradiere, sumaţie, inducţie şi postdescărcare. În plus, reflexul de extensie încrucişată prezintă fenomenul de recrutare, reprezentat prin intrarea progresivă în stare de excitaţie a neuronilor intercalari. Datorită acestor proprietăţi, răspunsul reflex apare lent, ca urmare a descărcărilor succesive şi antrenării treptate în procesul de contracţie a unui număr din ce în ce mai mare de unităţi motorii. Mecanismul intim de producere a reflexului de extensie încrucişată nu este decât parţial cunoscut. El ţine de tipul fibrelor senzitive cutanate şi de prezenţa celulelor inhibitoare Renshaw în măduvă. Se ştie că, spre deosebire de flexiune, fibrele A-delta şi C provoacă extensie încrucişată. De asemenea, este cunoscut că stimularea celulelor intercalare Renshaw de către neuronii motori ai unui grup muscular determină inhibarea neuronilor care inervează muşchii antagonişti.

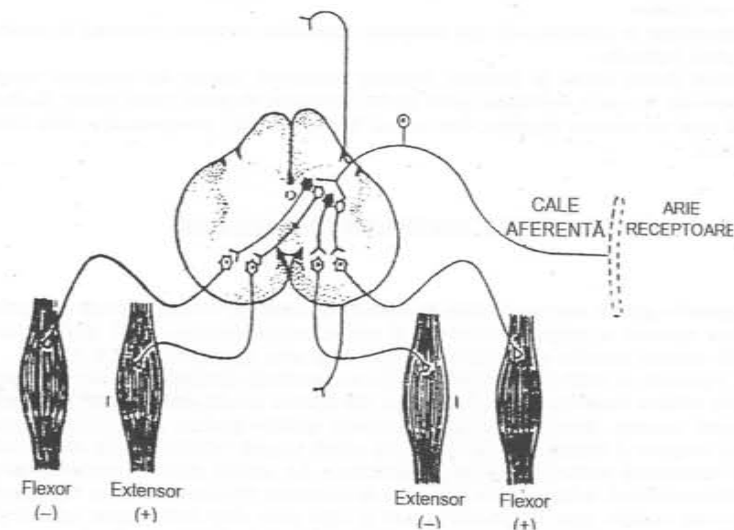


Fig. 20.5. Reflexul de extensie încrucişată.

În anumite stări patologice sau la animalul decerebrat cu tonusul crescut al mușchilor extensori (rigiditatea extensorilor), se produce reflexul de flexiune bruscă, după o perioadă de creștere progresivă a rezistenței la flexiunea forțată, denumit impropriu „reflexul de închidere a briceagului". Acesta este un reflex invers, de destindere după o contracție exagerată, atribuit descărcărilor aferente ale fibrelor Ib plecate de la nivelul organului tendinos Golgi, cu efect stimulator asupra neuronilor motori ai mușchilor flexori și inhibitor asupra extensorilor. Reflexul invers, de destindere, înlătură pericolul rupturilor musculare. Reacțiile reflexe pot apărea inversate controlateral, ca urmare a iradierii stimulului neuro-reflex și inervației reciproce, determinând facilitatea mușchilor extensori însoțită de inhibarea flexorilor (reflexul Phillipson).

Alternanța ritmică a reflexelor de flexiune și extensie încrucișată asigură mersul și alergarea. La baza lor stă reflexul de pășire, care este un reflex somatic lung.

Reflexul de pășire, ca reflex intersegmentar, se realizează prin fenomene de inducție spinală succesivă negativă și pozitivă. În esență, este vorba de declanșarea unor reflexe neuro-motorii care, la rândul lor, facilitează apariția altora, de sens opus. Întinderea, ca excitant fiziologic al reacțiilor musculare reflexe, producând o mai mare tensiune reflexă în mușchii extensori decât la nivelul flexorilor, asigură atât postura, cât și declanșarea succesivă a reflexelor de flexiune și extensie simplă sau încrucișată, în vederea realizării reflexului elementar de pășire. Sub influența declanșatoare și coordonatoare a structurilor nervoase supramedulare, devine posibilă locomoția (mersul, alergarea etc.). Din aceeași categorie a reflexelor intersegmentare lungi fac parte reflexele de ștergere, scărpinare și coordonare a mișcărilor mâinilor cu ale picioarelor în timpul mersului și alergării. La baza acestor reflexe stau arcuri neuro-reflexe complexe, care interesează un mare număr de centri medulari situați la diferite niveluri ale măduvei spinării. Reacțiile reflexe se produc cu participarea unui număr variabil de mușchi flexori și extensori. În cazul reflexelor de apropiere a membrului și de scărpinare, de exemplu, intervin la câine aproximativ 36 de mușchi.

Reflexele cutanate constau în contracția reflexă a mușchilor de sub regiunea cutanată excitată sau din apropierea acesteia. Ele pot fi declanșate prin simpla stimulare superficială a pielii dintr-un anumit teritoriu specific fiecărui mușchi. Spre deosebire de celelalte reflexe medulare, reflexele cutanate par să aibă și o componentă supramedulară, deoarece dispar după secțiunea înaltă a măduvei spinării.

Reflexul cutanat abdominal constă în contracția reflexă a drepților abdominali, produsă de excitarea cu un ac a pielii de pe abdomen. După locul de aplicare a excitantului, se obține un reflex abdominal superior, mijlociu sau inferior.

Reflexul cremasterian se caracterizează prin contracția mușchiului respectiv, provocată de excitarea pielii în regiunea plicii inghinale.

Reflexul cutanat plantar constă în flexiunea degetelor membrului inferior din momentul excitării marginii laterale a plantei. Leziunile neuronului motor central inversează răspunsul reflex plantar. Excitarea plantei provoacă în acest caz extensia degetelor. Este semnul Babinski pozitiv, patognomonic pentru leziuni ale tractului piramidal.

20.3. REFLEXELE VEGETATIVE MEDULARE

Reflexele vegetative spinale sunt reprezentate de reflexele de micțiune, defecație, erecție și ejaculare, discutate la reglarea nervoasă a micțiunii, defecației și actului sexual. Acestea au căi aferente, centri lombo-sacrați și căi eferente specifice și diferite pentru cele două sexe, în cazul reflexelor sexuale.

Alte reacții vegetative cu sediu medular sunt reacțiile neuro-reflexe vasculare dependente de centrii vasoconstrictori, din măduva dorso-lombară, sau dilatatori, din măduva sacrată. Primii au rol important în menținerea tonusului vascular, deoarece distrugerea măduvei spinării produce vasodilatație generală, prăbușirea presiunii sanguine și fenomene de șoc spinal, iar ceilalți asigură vasodilatația din sfera genitală. Ambii centri sunt subordonați controlului bulbar și hipotalamic. La nivelul măduvei cervico-dorsale se găsesc centrii cardioacceleratori, controlați, de asemenea, de structurile nervoase bulbare și hipotalamice.

Centrul respirator medular, care funcționează numai la copii puțin timp după naștere, coboară până la nivelul lui D_3. O serie de centri intestinoinhibitori există în măduva dorso-lombară (D_4–L_1).

Centrii sudorali și pilomotori sunt, de asemenea, larg răspândiți de-a lungul măduvei dorso-lombare, cu distribuție metamerică corespunzătoare diferitelor segmente ale corpului uman. Ca și ceilalți centri vegetativi medulari, aceștia sunt stimulați atât neuro-reflex, cât și direct, de către influențele nervoase centrale. Acestea din urmă explică reacțiile cardio-vasculare, transpirațiile profuze și piloerecția din timpul emoțiilor puternice și al stărilor de încordare neuro-psihică în general.

20.4. REFLEXELE BULBARE

Situat în partea cea mai inferioară a trunchiului cerebral, bulbul este, ca și măduva spinării, sediul unor importante reflexe somatice și vegetative. În afara funcției sale de conducere, el îndeplinește rol de centru neuro-reflex al unor reacții somato-vegetative mai complexe decât cele medulare. Împreună cu puntea, bulbul asigură integrarea, prelucrarea și elaborarea atât a reacțiilor reflexe somatice de orientare, redresare și menținere a echilibrului, cât și a celor de autoreglare a circulației, respirației și digestiei. Majoritatea centrilor reflecși bulbo-protuberanțiali face parte din formațiunea reticulată a trunchiului cerebral. Prin intermediul acesteia și al căilor aferente specifice, este influențată și permanent adaptată la necesități excitabilitatea centrilor somatici și vegetativi din bulb și punte.

Reflexele somatice bulbare participă la menținerea echilibrului și a orientării în spațiu. Acestea dețin un rol esențial la om, a cărui poziție bipedă a redus considerabil poligonul de susținere. Membrele inferioare asigurând nu numai susținerea corpului, ci și locomoția, reflexele somatice bulbo-protuberanțiale sunt indispensabile echilibrului și poziției normale a organismului atât în repaus, cât și în stare de activitate. Dintre nucleii proprii implicați în declanșarea reacțiilor reflexe somatice de origine bulbară fac parte și nucleii olivari. Oliva bulbară, prezentând legături sinaptice cu neuronii motori din coarnele anterioare medulare, participă la producerea reflexelor tonice ale cefei și la realizarea mișcărilor reflexe oculo-cefalogire. În timp ce reflexele tonice ale cefei sunt reflexe posturale de îndreptare a capului pe corp sau invers, reflexele oculo-cefalogire sunt reflexe de orientare în spațiu a globilor oculari și a segmentului cefalic. În funcție de sursa excitațiilor aferente, reflexele de orientare sunt: labirintice, vizuale, proprioceptive și chiar exteroceptive. Formațiunile receptoare sunt excitate în aceste cazuri de trecerea din stare de repaus la mișcare sau de la o mișcare lentă la una mai rapidă (accelerare) și invers (decelerare). Dacă se aruncă o pisică în aer, atât receptorii vizuali, cât și cei labirintici sesizează deplasarea corpului și accelerarea liniară orientată în sus, determinând reacția reflexă de extensie a membrelor în vederea acroșării de orice obiect i-ar ieși în cale. Odată cu decelerarea și revenirea la sol, poziția animalului în spațiu se modifică prin reflexul de redresare și întoarcere a capului în jos și înainte, pentru a se așeza pe pământ în cele patru labe. Tonusul musculaturii trunchiului, al membrelor și globilor oculari fiind influențat de poziția capului în spațiu, intervenția receptorilor vestibulari poate fi evidențiată cu ajutorul rigidității de decerebrare. La animalul bulbo-spinal, decerebrat prin secțiune de trunchi între punte și mezencefal, tonusul mușchilor extensori apare crescut.

Rigiditatea de extensie se datorește sistemului activator vestibulo-spinal, întrucât distrugerea bilaterală a nucleului Deiters (principalul nucleu vestibular) o suprimă. În cazul secțiunii intercoliculare mezencefalice, rigiditatea de decerebrare este determinată de activarea atât a căii vestibulo-spinale, cât și a celei reticulo-spinale.

Particularitățile morfo-funcționale ale aparatului vestibular, pe de o parte, și ale formațiunii reticulate, pe de alta, au fost prezentate la capitolele respective.

Reflexele vegetative bulbare: prezența centrilor vitali cardiomotori, vasomotori și respiratori în bulb conferă acestuia capacitatea de a declanșa neuro-reflex reacțiile cardio-vasculare și ventilatorii de reglare și adaptare a circulației și respirației la nevoile variabile ale organismului. Factorii declanșatori, zonele reflexogene, căile de conducere și modalitățile de realizare a acestor reacții au fost expuse la reglarea neuro-umorală a circulației și respirației. De menționat doar că, deși inima conține toate elementele

structural-funcționale necesare contractilității ritmice, totuși, integrarea și adaptarea activității sale la diversele solicitări se realizează pe cale reflexă predominant bulbară. Reacțiile compensatoare conjuncte cardiace și vasculare, determinate de stimularea reflexă a centrilor cardio-vasomotori bulbari și modulate de formațiunile nervoase supraiacente, asigură menținerea presiunii sanguine în limite constante.

La rândul lor, centrii respiratori, formând un adevărat dispozitiv nervos bulbo-protuberanțial prevăzut cu automatism propriu, sunt sub controlul neuro-reflex al aferențelor vagale, pe de o parte, și al centrului pneumotaxic, pe de alta.

Dependente de centrii respiratori sunt reflexele de tuse și strănut. Centrul tusei este stimulat de către excitanții care vin atât de la nivelul diverselor segmente ale aparatului respirator, cât și din alte zone receptoare, cum sunt sferele: pelvină, digestivă sau cardiacă. Strănutul este, ca și tusea, un reflex expirator declanșat pe cale trigeminală de factorii iritanți din căile respiratorii superioare.

Din categoria reflexelor digestive cu localizare bulbară fac parte reflexele de deglutiție, salivație și vomă, discutate la capitolul de fiziologie a digestiei. Centrul deglutiției fiind situat în vecinătatea centrilor respiratori, stimularea sa neuro-reflexă determină oprirea pentru scurt timp a respirației și obstruarea căilor aeriene superioare.

Căile aferente și eferente ale reflexelor vegetative bulbare sunt reprezentate în majoritatea cazurilor de fibrele senzitive și motorii ale nervilor vag, glosofaringian și trigemen.

În sfârșit, sughițul este un act reflex rezultat al excitării directe a nucleului vagal bulbar.

20.5. REFLEXELE PROTUBERANȚIALE

Reflexele protuberanțiale au la bază o serie de formațiuni proprii sau omoloage cu cele din bulb și măduvă. Atât nucleii de origine ai nervilor trigemeni, oculomotor extern, facial și acustico-vestibular, cât și oliva superioară și substanța reticulată pontină constituie suportul structural al unor reflexe de alimentare, orientare și apărare mai complexe decât cele bulbare. Dintre reflexele somatice fac parte reflexele: masticator, de sucțiune, maseterin, cornean de clipire, auditiv de clipire și auditivo-oculogir. În categoria reflexelor vegetative cu sediu protuberanțial, menționăm reflexele: lacrimal, salivar superior și respirator.

Reflexul de masticație asigură actul alimentării în perioada postnatală, atât timp cât scoarța cerebrală este încă slab dezvoltată. Centrul masticator primește excitații de la nivelul receptorilor bucali pe calea fibrelor senzitive ale trigemenului, corzii timpanului și glosofaringianului. Calea aferentă este reprezentată de fibrele motorii ale trigemenului, hipoglosului și glosofaringianului. După maturarea centrilor și a căilor nervoase supraiacente, masticația este dominată de componenta voluntară corticală.

Strâns legat de actul masticației este *reflexul de sucțiune*. Acesta se deosebește de reflexul de masticație numai prin calea sa eferentă, reprezentată de fibrele motorii ale facialului.

Reflexul maseterian este un reflex miotatic simplu, declanșat de întinderea tendoanelor mușchilor masticatori în momentul coborârii mandibulei, cu participarea nucleului și fibrelor senzitivo-motorii ale trigemenului.

Reflexul salivar de origine pontină realizează stimularea neuro-reflexă a secreției glandelor submaxilare și sublinguale. Ca și în cazul reflexului salivar bulbar, stimulant al secreției parotidiene, căile aferente sunt reprezentate de fibrele senzitive ale glosofaringianului și vagului, iar impulsurile eferente ajung la cele două glande salivare pe calea nervilor: intermediar Wrisberg și coarda timpanului. Secreția glandelor salivare poate fi stimulată și pe cale reflexo-condiționată.

Reflexul lacrimal este produs de stimulii neuro-reflecși plecați de la nivelul corneei, conjunctivei și mucoasei nazale. Centrul reflex se află în nucleul lacrimal din vecinătatea nucleului facialului. Acesta primește atât aferențe trigeminale ascendente, cât și corticale descendente, explicând producerea lacrimilor nu numai de cauză iritativă reflexă, ci și de natură psiho-afectivă centrală. Calea aferentă este reprezentată de fibrele parasimpatice care ajung la glandele lacrimale pe traiectul nervilor: intermediar Wrisberg, marele pietros superficial și al ganglionului sfeno-palatin.

Reflexul cornean de clipire este unul din reflexele de apărare ale globului ocular, inițiat de excitarea mecanică a corneei sau conjunctivei. Impulsurile nervoase ajung la centrul reflex, reprezentat de nucleul facialului, pe calea filetelor senzitive ale trigemenului. Fibrele motorii ale facialului determină contracția mușchilor pleoapelor și închiderea ochiului. Acest reflex, fiind printre ultimele care dispar în anestezie, este utilizat ca mijloc de apreciere a profunzimii narcozei. Dispariția sa constituie un adevărat semnal de alarmă pentru anestezist și impune întreruperea imediată a administrării anestezicului.

Fenomenul de clipire poate fi declanșat nu numai pe cale reflexă, ci și în mod voluntar, ca urmare a aferențelor sosite la nucleul facialului de la scoarță. Clipitul survine spontan, cu o frecvență de 2–10/s, în funcție de gradul de umiditate a ochiului, în vederea menținerii unui film de secreție lacrimală pe cornee și conjunctivă. El poate fi și provocat voluntar, fiind mai frecvent în stările emoționale.

Reflexul auditiv de clipire face parte din aceeași categorie a reflexelor de apărare ale globilor oculari în fața primejdiei semnalizate, de data aceasta, prin sunet. Calea aferentă este reprezentată de nervul auditiv, care conduce excitația sonoră la tuberculii acustici din punte. De la acest nivel, unda de excitație se transmite la nucleul facialului, pe ale cărui fibre motorii coboară impulsurile eferente la mușchii pleoapelor, determinând clipitul. Reflexul auditiv de clipire este utilizat în expertizele medico-legale pentru a depista simularea surdității.

Reflexul auditivo-oculogir constă în întoarcerea rapidă a globilor oculari în direcția de producere bruscă a unui zgomot. Calea sa aferentă este formată din nervul auditiv, tuberculii acustici și fasciculul longitudinal posterior, care conduc aferențele auditive la nucleii nervilor oculomotori III, IV și VI, ale căror fibre motorii constituie calea eferentă. La animalele superioare, arcul reflex auditivo-oculogir se închide mai sus, în mezencefal, întrucât secțiunea transversală practicată deasupra punții suprimă reflexul respectiv.

20.6. REFLEXELE MEZENCEFALICE

Parte integrantă a trunchiului cerebral prin cele două formațiuni constituente, tectală și pedunculară, mezencefalul s-a manifestat încă de la începutul evoluției sale filogenetice ca un veritabil ansamblu funcțional efector de unde, ce face parte din așa-zisul „aparat protokinetic".

La animalele inferioare, „centrul tectal", ca exponent al tuberculilor cvadrigemeni, a reprezentat primul centru superior de integrare, putând fi considerat un adevărat „creier mezencefalic" anexat analizatorilor vizual și auditiv.

Apariția la vertebratele superioare a altor centri de integrare, atașați în special sistemului extrapiramidal, a dus la involuția capacității de integrare a regiunii tectale, aceasta dobândind atributele unui important centru reflex al vederii, prin tuberculii cvadrigemeni anteriori, și al auzului, prin tuberculii cvadrigemeni posteriori.

Tuberculii cvadrigemeni anteriori sunt implicați astfel în elaborarea unor acte reflexe vizuale mai simple (de acomodare) sau mai complexe (oculo-cefalogire, de convergență), atât prin aferențele provenite din cortexul occipital vizual sau căile cortico-tectale, via nucleul pretectal, cât și prin eferențele tecto-spinale atașate căilor extrapiramidale sau cele ale musculaturii extrinseci și intrinseci oculare; acestea sunt conectate nervului oculomotor comun (nervul III) prin nucleul Perlia, care asigură convergența globilor oculari, și prin nucleul Edinger–Westphal, implicat în reflexele de acomodare și mioză.

Tuberculii cvadrigemeni posteriori sunt implicați în diverse acte reflexe auditive, atât prin prezența aferențelor cohleare, via corpii geniculați interni, și a celor spino-tectale, cât și prin conectarea lor bidirecțională corticală și cerebeloasă, alături de prezența eferențelor tecto-bulbo-spinale atașate reflexelor de apărare oculo-cefalogire și de rotație bruscă a capului la zgomote foarte puternice.

Pedunculii cerebrali participă la realizarea unor importante acte simple sau complexe, prin prezența la nivelul lor a unor formațiuni neuronale reflexe grupate în structuri nucleare proprii sau omoloage (rădăcina senzitivă a nervilor V, IV și III, nucleul roșu, locus niger), pe de o parte, cât și a unor căi de conducere și asociație, pe de altă parte (fasciculele: rubro-spinal, tecto-spinal, nigro-bulbo-spinal, central al calotei și bandeleta longitudinală de asociație).

Printre actele reflexe simple amintim pe cele pupilare, de acomodare la distanţă sau la lumină, iar dintre cele complexe reţin atenţia în mod deosebit reflexele implicate în reglarea tonusului muscular sau a comportamentului motor din stările de veghe şi somn, legate de activităţi de postură şi echilibru prin reflexe statice de redresare şi statokinetice. Acestea sunt elaborate cu participarea unică a mezencefalului, cele elaborate prin cooperarea unor arcuri reflexe polisinaptice cu origine în diversele segmente ale trunchiului cerebral fiind deja consemnate în paragraful privind reflexele ponto-bulbo-medulare.

Pentru conturarea mai precisă a locului pe care îl ocupă mezencefalul în activitatea reflexă normală şi în evidenţierea unor sindroame neurologice cu o deosebită semnificaţie semiologică, datele de faţă se limitează la unele aspecte privind reflexele pupilare şi cele oculo-cefalogire rapide, declanşate la lumină şi zgomot, pe de o parte, şi la reflexele statice de redresare şi statokinetice cu sediul dominant mezencefalic, pe de altă parte.

Reflexele pupilare sunt destinate fie modificării diametrului pupilar la variaţia intensităţii luminoase din cadrul reflexului fotomotor iridoconstrictor sau iridodilatator, fie cu rol secundar la reflexul de acomodare însoţit de modificarea curburii cristalinului şi a diametrului pupilar la variaţia distanţei obiectului faţă de ochi.

La baza arcului reflex respectiv stau căile oculomotorii intrinseci (vegetative), care sunt integral reflexe, având ca elemente comune de recepţie retina şi ca centru reflex tuberculii cvadrigemeni anteriori.

Reflexul fotomotor are la bază variaţia diametrului pupilar, în sensul creşterii (midriază) sau scăderii (mioză) acestuia la reducerea şi, respectiv, la creşterea intensităţii luminoase, prin contracţia simpatică a muşchiului iridodilatator şi cea parasimpatică a muşchiului iridoconstrictor al pupilei. Acest act reflex iridomotor este declanşat atât de variaţia intensităţii luminoase prin reflexul fotomotor, cât şi independent de acesta, în mod complementar, în cazul reflexului de acomodare la distanţă.

Calea iridoconstrictoare, sau a *miozei*, este constituită din patru neuroni suprapuşi până la un punct căii acomodaţiei, şi anume:

- un neuron retinian, similar căii reflexului de acomodare;
- un neuron tecto-nuclear, cu releu în nucleul vegetativ parasimpatic Edinger-Westphal (nervul III);
- un neuron preganglionar parasimpatic ataşat la nervul III, cu releu în ganglionul oftalmic;
- un neuron postganglionar, cu origine în ganglionul oftalmic, care, pe calea nervilor ciliari scurţi, inervează muşchii iridoconstrictori.

Calea iridodilatatoare, sau a *midriazei*, este constituită, de asemenea, din patru neuroni pe un traiect mult mai larg decât în cazul celorlalte arcuri reflexe:

- primul neuron pupilar se ataşează aceleiaşi căi descrise anterior;
- neuronul tecto-spinal, ca al doilea neuron, se ataşează bandeletei longitudinale posterioare în asociaţie cu releul medular cervico-dorsal (C_6–D_2) în centrul cilio-spinal Budge (coloana intermediolateralis);
- un neuron preganglionar simpatic, cu releu în ganglionul cervical superior;
- un neuron postganglionar simpatic, cu origine în ganglionul cervical superior, care, după ce se ataşează nervului carotidian al simpaticului cervical şi ramurii oftalmice a trigemenului via ganglionul oftalmic, se dirijează pe calea nervilor ciliari lungi spre fibrele musculare iridodilatatoare.

Prin distribuţia bilaterală a fibrelor retiniene în nucleii pretectali şi cei ai nervului oculomotor comun, reflexul fotomotor, ca şi cel de acomodare, este consensual, astfel încât solicitarea directă a unui singur ochi antrenează indirect un răspuns consensual la ochiul nesolicitat.

Reflexul de acomodare la distanţă este destinat modificării curburii cristalinului, în sensul accentuării acesteia prin intervenţia muşchiului ciliar, pentru a asigura stabilitatea focarului macular al imaginii în apropierea obiectului de ochi, fiind însoţită de creşterea diametrului pupilar, independentă de variaţia intensităţii luminoase.

Calea acomodării la distanţă este constituită, de asemenea, din patru neuroni dispuşi în ordinea următoare:

- un neuron retinian, conţinut în contingentele de fibre pupilare terminate în tuberculii cvadrigemeni anteriori;
- un neuron tecto-nuclear, destinat nucleilor vegetativi (Perlia) (nervul III);
- un neuron preganglionar al parasimpaticului cranian ataşat oculomotorului comun (nervul III), cu releu în ganglionul oftalmic;
- un neuron postganglionar parasimpatic ataşat nervilor ciliari scurţi, care inervează muşchiul ciliar.

De remarcat că acomodarea urmează totdeauna convergenţei, aşa încât se presupune că impulsurile proprioceptive plecate din muşchii extrinseci ai globilor oculari în cursul convergenţei sunt aferente şi

pentru reflexul de acomodare, pe căile motricităţii intrinseci descrise mai sus. Leziunile tectumului mezencefalic, în particular cele de origine sifilitică, prin atingerea electivă a centrului fotomotor, duc la dispariţia reflexului pupilar la lumină, cu păstrarea celui de acomodare la distanţă, simptom consemnat în patologie ca semnul Argyl-Robertson.

Reflexele oculo-cefalogire: declanşate de apariţia într-o zonă a câmpului vizual a imaginii unui obiect sau a unui stimul luminos, aceste reflexe sunt însoţite de rotirea direcţionată a ochilor şi capului, cu urmărirea ulterioară oculo-cefalică a acestuia în cazul când obiectul este în mişcare. Deşi la animalele inferioare reflexele oculo-cefalogire la lumină şi zgomot se închid în punte, pe măsura evoluţiei filogenetice spre animale superioare şi om mezencefalul îi preia locul, prin închiderea lor la nivelul tuberculilor cvadrigemeni sau chiar la nivelul scoarţei occipitale.

Reprezentate de mişcări conjugate ale capului şi ochilor, oculo-cefalogiria este asigurată prin activitatea sinergică a musculaturii extrinseci oculare şi a celei cefalice rotatorii, având drept consecinţă păstrarea unui paralelism al axelor optice pentru vederea binoculară şi declanşarea unor mişcări de rotaţie a capului pentru a dirija privirea în direcţia care depăşeşte plaja oculară doar de rotaţia oculară.

Mişcările de lateralitate oculară impun cooperarea sinergică a nervilor VI şi III, alături de cele de convergenţă, pentru adaptarea la distanţă a vederii; sediul acestui act reflex este în nucleul Perlia, conectat direct cu tuberculii cvadrigemeni anteriori.

La baza declanşării oculo-cefalogiriei reflexe, semivoluntară sau voluntară, stă calea somatică oculomotorie, cunoscută sub denumirea de calea oculo-cefalogiră, descrisă deja la funcţiile motorii ale SNC.

De consemnat că aria 19 corticală şi zona extrapiramidală asigură oculogiria semivoluntară sau reflexă în strânsă relaţie cu centrii văzului, ceea ce explică ataşarea acestor căi la fasciculul geniculat, apoi la calea aberantă Déjerine, pentru a se alătura în final nervului oculomotor comun şi celui spinal medular.

Mişcările globilor oculari sunt astfel corelate mişcărilor capului şi anumitor adaptări posturale, luând parte la realizarea diverselor stereotipuri dinamice. Asemenea activităţi motorii sunt asigurate printr-o reglare adaptativă continuă a tonusului muscular de natură reflexă, prin participarea unor structuri proprii sau omoloage mezencefalice, reprezentate de nucleul roşu, substanţa neagră, alături de substanţa reticulată, implicată, după cum se ştie, în modularea sistemului gamma eferent. Legat de aceasta, nu întâmplător mezencefalul ar participa la realizarea unui mare număr de reflexe statice şi statokinetice, unele dintre acestea necesitând pentru elaborarea lor implicarea şi a celorlalte etaje ale trunchiului cerebral şi medular.

Reflexele statice adaptează tonusul muscular fie pentru menţinerea unei anumite poziţii (reflexe posturale), fie în vederea revenirii la aceasta după pierderea ei (reflexe statice de redresare).

Reflexele statice posturale antrenează în elaborarea lor un număr mai mare sau mai mic de efectori, distingându-se reflexele de postură locală (reacţia de magnet şi de susţinere), segmentare (reflexul de extensie încrucişată), intersegmentare (reacţia de sprijin la stimulare zonală) şi generale (reflexele tonice labirintice, reflexele tonice cervicale).

Reflexele statice de redresare participă la readucerea organismului în poziţia iniţială de echilibru din oricare altă poziţie, îmbrăcând forma de reactivitate variată, după receptor şi grupele musculare antrenate în realizarea lor. Dintre acestea fac parte reflexele labirintice, cele de redresare a corpului asupra capului sau a corpului asupra corpului, precum şi reflexele de redresare optice.

Reflexele statokinetice sunt foarte rapide, intervenind prin informaţiile labirintice în adaptarea dinamică a tonusului muscular pentru păstrarea unei poziţii normale a trunchiului şi membrelor în timpul diverselor deplasări, fie în ansamblu, fie ale unor segmente; dacă acestea sunt insuficiente sau poziţia a fost pierdută, intervin reflexele posturale de redresare, care sunt cu mult mai lente. Dintre reflexele statokinetice, amintim pe cele cu participarea proprioceptorilor (proprioceptive) şi pe cele cu participarea labirintului (reflexe vestibulare).

Atât reflexele statice, cât şi cele statokinetice intervin în menţinerea poziţiei normale a corpului şi capului în orice circumstanţă, prin ajustarea tonusului muscular şi declanşarea unor mişcări corectoare adecvate.

Dat fiind variabilitatea receptorilor implicaţi în declanşarea unor astfel de reflexe, proprio- sau exteroceptorii, căile aferente, centrii şi căile eferente ale arcurilor reflexe diferă de la un reflex la altul, având drept consecinţă antrenarea unor muşchi sau grupe musculare reglate tonic prin diverşi centri situaţi în trunchiul cerebral şi, mai cu seamă, la nivelul mezencefalului. Din cele elaborate cu participarea

mezencefalului, consemnăm: reflexele de redresare labirintice şi cele ale corpului asupra corpului, cu centrul reflex în nucleul roşu şi porţiunea adiacentă a substanţei reticulate mezencefalice, reflexele de redresare a corpului asupra capului sau a capului asupra corpului, cu sediul în apropierea nucleului roşu, şi reflexele de redresare a gâtului, cu sediul în porţiunea caudală a mezencefalului, precum şi reflexele de redresare optice, cu sediul în substanţa reticulată din apropierea nucleului roşu, cu participarea, în acelaşi timp, a cortexului vizual şi a zonelor reflexogene motorii oculo-cefalogire.

În *reflexele de redresare labirintică,* deplasarea fluidului endolimfatic sau a otolitelor din timpul diferitelor poziţii ale corpului în spaţiu generează un semnal informaţional gravitaţional la nivelul labirintului membranos care, prin contracţia reflexă a musculaturii, determină menţinerea sau readucerea imediată a capului în poziţia normală din spaţiu. Când este posibil, prin reflexele de redresare corp-corp are loc redresarea poziţiei corpului în prelungirea normală a direcţiei capului, prin reflexe proprioceptive, cu punct de plecare de la proprioceptorii gâtului.

Reflexele de redresare a corpului asupra capului se realizează prin excitaţii exteroceptive asimetrice de la nivelul zonei de contact cu suprafaţa de susţinere, având drept răspuns reacţia de redresare a capului.

Reflexele de redresare corp-corp produc o redresare a corpului ca în situaţia precedentă, chiar în prezenţa capului imobilizat prin excitarea inegală a diferitelor zone corespunzătoare a două părţi simetrice ale corpului.

Reflexele de redresare a gâtului sunt declanşate prin excitarea proprioceptorilor din regiunea gâtului, atunci când capul are poziţie anormală faţă de trunchi şi invers, ceea ce duce la reajustarea şi alinierea unora din segmente în raport cu celelalte.

Reflexele de redresare optice permit controlul cu ajutorul cortexului vizual-occipital şi centrilor mezencefalici oculo-cefalogiri a poziţiei normale a corpului în spaţiu, în vederea readucerii la poziţia normală numai în cazul menţinerii ochilor deschişi.

Reflexele labirinto-kinetice, declanşate prin excitarea receptorilor din canalele semicirculare sau vestibul, sunt sub dependenţa atât a nucleului roşu mezencefalic, prin fasciculele sale rubro-spinale, cât şi sub dependenţa căilor eferente motorii, distribuite muşchilor gâtului, membrelor şi şanţurilor vertebrale.

Dintre acestea, reţin atenţia reflexele care intervin pentru menţinerea echilibrului în timpul deplasărilor într-un vehicul care circulă cu o acceleraţie unghiulară sau liniară (reacţia liftului), prin accelerarea sau frânarea bruscă ori luarea curbelor în loc. Tot în cadrul acestor reflexe sunt incluse şi cele declanşate prin învârtirea rapidă a corpului (poziţia de discobol) sau în cazul eliminării bruşte a punctelor de sprijin al membrelor inferioare (reacţia de pregătire pentru săritură). De menţionat că reacţia de pregătire la săritură se asociază reflexelor statokinetice, întrucât reprezintă o formă particulară a reflexelor labirintice de progresie, care pun membrele într-o poziţie ce declanşează reacţia de sprijin de îndată ce ele ating solul.

Rolul axului cerebro-spinal şi, în special, al mezencefalului în activitatea reflexă tonigenă este, după cum se ştie, mai pregnant evidenţiată prin practicarea experimentală a unor secţiuni de-a lungul axului cerebro-spinal, din care cea transrubrică (intercoliculară Sherrington) este însoţită de o aşa-zisă „rigiditate de decerebrare" reprezentată de flexiunea statokinetică cu persistenţa doar a reflexelor de redresare a gâtului. Un astfel de sindrom s-ar datora unei hipertonii marcate a muşchilor extensori antigravitaţionali, drept consecinţă a unei hiperactivităţi alfa-gamma, în care formaţiunea reticulată activatoare, nucleul roşu şi, în special, substanţa neagră a mezencefalului ar fi cu precădere implicate (vezi funcţiile senzoriale şi motorii ale SNC, fiziologia posturii şi locomoţiei umane).

20.7. ACTIVITATEA BIOELECTRICĂ A SCOARŢEI CEREBRALE

Neuronii corticali, la fel ca orice celulă nervoasă, prezintă o serie de proprietăţi bioelectrice, ca rezultat al distribuţiei particulare a sarcinilor ionice de o parte şi de alta a membranei, atât în repaus, cât şi în cursul activării sale.

Ţesutul cerebral uman conţine aproximativ 3×10^9 neuroni, la care se adaugă un număr de peste 10 ori mai mare de celule gliale. Din combinarea activităţii acestor elemente rezultă variaţiile (continue şi

ritmice) de potenţial electric, care au loc la nivelul creierului uman în tot cursul vieţii, atât în stare de veghe, cât şi în timpul somnului.

Modificări tranzitorii deosebite ale activităţii bioelectrice pot fi obţinute în regiuni restrânse ale ţesutului cerebral prin stimularea diverselor sisteme senzoriale, obţinându-se astfel potenţiale evocate caracteristice. Detalii deosebite pot fi obţinute prin utilizarea unor microelectrozi, care pot fi inseraţi în imediata vecinătate sau chiar în interiorul unui neuron, prin intermediul căruia se pot urmări variaţiile activităţii bioelectrice unitare în diferite condiţii experimentale.

Înregistrarea extracelulară a potenţialului unitar dă indicaţii numai asupra variaţiilor excitatoare ale potenţialului de membrană, iar urmărirea intracelulară aduce informaţii şi în legătură cu influenţele inhibitoare şi cu modificările produse de excitanţi cu intensitate subliminară.

20.7.1. TRASEUL EEG NORMAL

Înregistrarea activităţii bioelectrice deviate la suprafaţa creierului sau la suprafaţa craniului arată o activitate electrică continuă. Traseul şi intensitatea acestei activităţi bioelectrice sunt determinate în mare măsură de nivelul general de excitare a creierului, ca urmare a activităţii sistemului reticulat activator. Ondulaţiile de potenţial bioelectric înregistrate sunt numite undele creierului, iar traseul poartă numele de electroencefalogramă. Existenţa variaţiilor de potenţial cerebrale, semnalată cu peste 100 de ani în urmă, a fost utilizată pentru prima dată în clinica umană de Hans Berger (1929) ca indicator de sănătate sau boală.

Înregistrarea activităţii electrice a creierului se realizează cu ajutorul unor electrozi de culegere bipolari sau unipolari, plasaţi pe scalp ori direct pe scoarţă şi conectaţi la un sistem standardizat de amplificare, filtrare şi prezentare grafică a diferenţelor de potenţial existente între sau sub electrozii respectivi.

Devenită, ca şi electrocardiograma, unul din examenele de rutină, electroencefalograma oferă o serie de informaţii utile asupra manifestărilor electrice cerebrale normale sau patologice, generate de fenomenele electro-chimice de sincronizare şi desincronizare postsinaptică a neuronilor corticali. Amplitudinea şi frecvenţa acestora diferă substanţial atât în condiţii normale de vigilenţă (veghe-somn), cât şi în diferite stări patologice.

Amplitudinea undelor creierului înregistrate la suprafaţa scalpului nu depăşeşte 300 de microvolţi, iar frecvenţa se întinde de la o undă la câteva secunde, până la unde cu frecvenţă de peste 50 c/s. Caracteristicile undelor depind, în mare măsură, de gradul de activitate a cortexului cerebral, ele schimbându-se foarte mult între starea de veghe şi somn.

În cea mai mare parte a timpului, undele creierului au aspect neregulat, neexistând o schemă general decelabilă în EEG. Uneori însă, apar aspecte distincte caracteristice, aşa cum se întâmplă în cazul epilepsiei şi chiar la subiecţi normali, care pot fi clasificate în unde alfa (b), beta (a), teta (c), delta (e) (fig. 20.6).

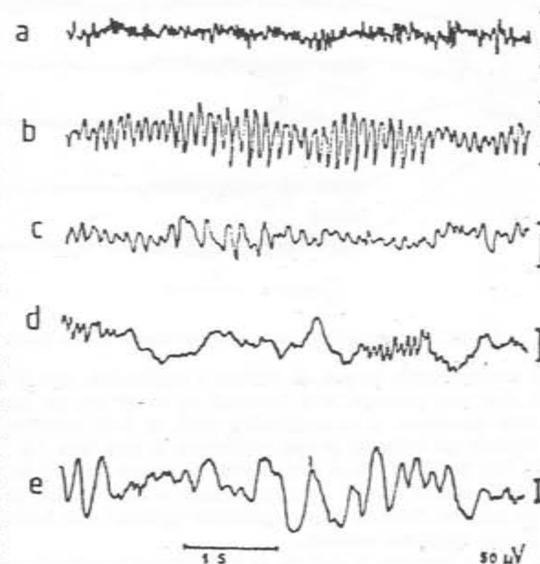


Fig. 20.6. Tipuri diferite de unde EEG. *a:* atenţie. *b:* repaus. *c:* somnolenţă. *d:* somn instalat. *e:* somn profund.

Undele alfa sunt unde ritmice, care au o frecvență de 8–12 c/s, amplitudine între 30–100 de microvolți și se întâlnesc pe traseele EEG aproape ale tuturor subiecților normali în stare de veghe și repaus. Acest tip de unde se înregistrează mai ales în regiunea occipitală, dar și în zonele parietale și frontale ale craniului. Ele dispar de pe traseul subiecților în stare de somn sau când atenția este îndreptată spre un aspect specific de activitate mentală. În aceste circumstanțe, undele alfa sunt înlocuite cu unde asincrone, de amplitudine mai redusă, dar cu frecvență ridicată. Se presupune că undele alfa reprezintă manifestarea activității spontane a sistemului talamo-cortical difuz, care realizează periodicitatea lor și activarea sincronă a milioane de neuroni corticali în timpul fiecărei unde. Ritmul alfa apare numai în condițiile în care scoarța cerebrală este conectată cu talamusul. De altfel, stimularea nucleilor talamici cu proiecție difuză determină apariția, în sistemul talamo-cortical difuz, a unor unde cu frecvență de 8–13 c/s identice undelor alfa electroencefalografice.

Închiderea ochilor determină sincronizarea undelor α reprezentată de creșterea amplitudinii dublată de scăderea frecvenței undelor electrice corticale.

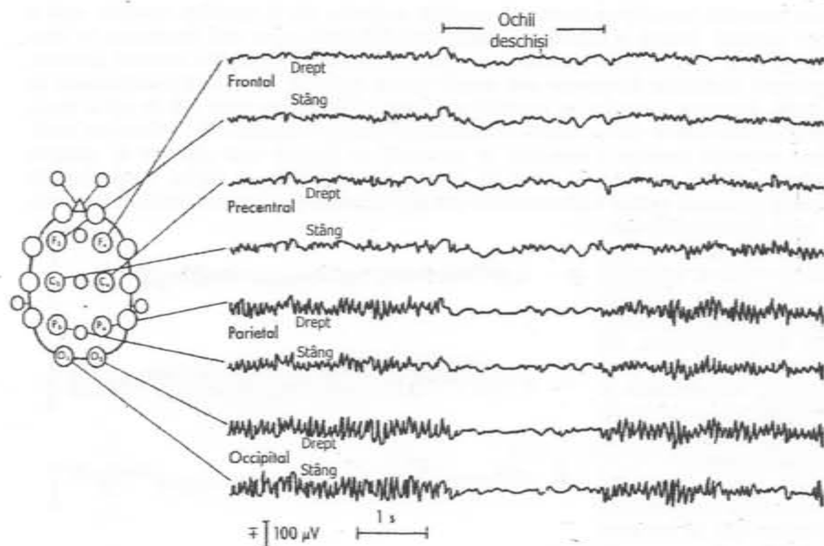


Fig. 20.7. Electroencefalograma normală, cu blocarea undelor alfa la deschiderea ochilor.

Reacții electrocorticale inverse, de inhibare a amplitudinii, apar la deschiderea ochilor (fig. 20.7).

Undele beta sunt generate cu o frecvență de 14–25 c/s, dar uneori pot să atingă frecvențe de 50 c/s, sau chiar superioare, și cu amplitudine mică, de 5–50 microvolți. Se înregistrează în regiunile parietale și frontale ale scalpului și sunt subdivizate în unde beta I și II. Undele beta I au o frecvență aproape dublă față de ritmul alfa și sunt afectate în aceeași manieră de activitatea mentală ca și undele alfa. Dimpotrivă, undele beta II apar ca urmare a unei intense solicitări a SNC sau în timpul perioadelor de tensiune. Deci, în timp ce undele de tip beta I sunt inhibate de activitatea cerebrală, cele de tip beta II sunt rezultatul acesteia.

Undele teta au frecvența de 4–7 c/s, se înregistrează în regiunile parietale și temporale la copil, dar pot fi observate și la adulți în stare de stres sau în condițiile unei decepții, ori ale unei stări de frustrare. Astfel de unde se înregistrează la subiecți prezentând numeroase tulburări cerebrale.

Undele delta reprezintă orice deflexiune electroencefalografică cu o frecvență sub 3 c/s și, mai ales, unde a căror frecvență este de un ciclu la 2–3 secunde. Astfel de unde se întâlnesc în timpul primei copilării în stările de somn profund sau în tulburări organice grave. Experimental, undele delta se înregistrează la animale al căror cortex este separat prin secțiune de talamus, deci la care se blochează sistemul reticulat ascendent. Faptul că astfel de unde apar în cursul somnului profund lasă loc interpretării că ele sunt rezultatul eliberării cortexului de influențele activatoare ale sistemului reticulat ascendent cu proiecție difuză. Deci, undele delta indică posibilitatea existenței unui mecanism de sincronizare a activității neuronilor corticali din însăși structurile scoarței cerebrale

20.7.2. UTILIZAREA ELECTROENCEFALOGRAMEI ÎN CLINICA UMANĂ

În practica medicală, EEG are trei principale utilizări:

1. ca metodă de diagnostic a disfuncțiilor cerebrale (epilepsie de tip *grand mal* și *petit mal*, boli neurodegenerative, alterări tumorale, boli neuropsihice, migrenă etc.);
2. ca modalitate tehnică de precizare a stării de conștiență, veghe și somn;
3. ca modalitate de stabilire legală a morții clinice cerebrale.

Cea mai largă utilizare clinică a electroencefalogramei o constituie diagnosticul diferitelor tipuri de epilepsie; înregistrările EEG permit și localizarea tumorilor cerebrale sau a altor leziuni ale creierului și contribuie, de asemenea, la precizarea diagnosticului în anumite afecțiuni psihice.

Modificările patologice care apar pe traseul electroencefalografic pot fi interpretate ca urmare a variațiilor de frecvență, amplitudine, morfologie și pot îmbrăca o evoluție paroxistică sau neparoxistică (a se vedea traseele EEG la subcapitolul somn-veghe).

La rândul lor, anomaliile neparoxistice pot interesa întregul traseu sau pot fi localizate și se traduc fie printr-un exces al activității rapide, fie al celei lente. De altfel, în timpul stărilor de atenție și emoție crescută se înregistrează în mod normal trasee desincronizate, cu unde rapide și de voltaj scăzut. În condiții patologice, apar trasee în care predomină ritmul rapid, cu unde relativ ample și regulate, cum sunt cele din unele intoxicații cu barbiturice și benzodiazepine.

Trasee cu unde lente se întâlnesc în mod obișnuit la copil și în timpul somnului la adult, iar, în mod patologic, traduc suferințe difuze ale sistemului nervos, de tipul encefalopatiilor și encefalitelor, hipertensiunii intracraniene, stărilor comatoase sau leziunilor mezencefalice cu dezaferentare corticală.

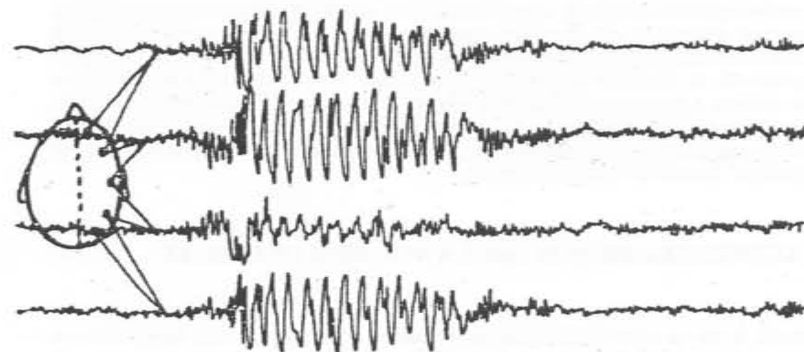


Fig. 20.8. Complex vârf-unde epileptice.

Modificările neparoxistice localizate pot să apară în faza precoce a anoxiilor corticale în primele ore după accidente vasculare cerebrale sau traumatisme cranio-cerebrale.

Activitatea lentă focalizată traduce de fiecare dată un proces lezional și este necesar să se urmărească prin examinări succesive; ea poate avea un caracter regresiv, cum se întâmplă de cele mai multe ori în cazul accidentelor vasculare, sau progresiv, ca în cazul tumorilor cerebrale.

Anomaliile paroxistice sau iritative se traduc prin apariția și dispariția bruscă a unor grafoelemente de amplitudine mare, care se detașează net de activitatea de fond și pot îmbrăca următoarele aspecte morfologice:

a) *vârful* este o deflexiune de scurtă durată (mai mică de 0,10 s) și care poate să apară izolat sau grupat (polivârfuri);

b) *unda ascuțită*, sau vârful lent, are amplitudine mare și durata între 0,10–0,20 s. Sunt descrise două tipuri de unde ascuțite: unele au ambele versante abrupte – „unda ascuțită propriu-zisă", iar altele prezintă numai versanții ascendenți abrupți – „unda lentă, cu panta abruptă";

c) *unda lentă* este un element cu durata mare, de peste 0,15 s, și apare în banda de frecvență beta sau delta;

d) *complexul vârf-undă* cuprinde o secvență alcătuită dintr-un vârf urmat de o undă lentă. Astfel de complexe pot să apară în mod constant, repetându-se cu o frecvență de 3 c/s, așa cum se întâmplă în formele tipice de „*petit mal*". Uneori, elementele componente ale complexului vârf-undă au o morfologie sau durată diferită de cea tipică și sunt etichetate „complex-undă variant" (fig. 20.8).

e) *complexul polivârf-undă* apare în epilepsia mioclonică și este alcătuit din mai multe vârfuri urmate de o undă lentă.

Toate aspectele EEG discutate în cadrul anomaliilor paroxistice traduc pe plan fiziopatologic o sincronizare patologică a unui număr mare de neuroni, care descarcă în același timp, în aceeași fază și același sens electric, realizând o sumare a activităților. Activitatea paroxistică acompaniază criza de epilepsie, dar poate fi evidențiată și în intercrize.

20.7.3. POTENȚIALE EVOCATE LA NIVELUL SCOARȚEI CEREBRALE

Potențialele evocate la nivelul scoarței cerebrale după stimularea unui anumit câmp receptor se pot înregistra prin aplicarea unor electrozi pe suprafața ariei de proiecție corticală sau a scalpului din dreptul zonei respective.

De utilitate reală au devenit electrocorticografia, realizată intraoperator, și stereoelectroencefalografia, cu posibilități extinse la nivelul diverselor structuri subcorticale. De asemenea, posibilitățile de studiu și tratament ale diverselor structuri cortico-subcorticale s-au îmbunătățit odată cu introducerea tehnicilor moderne RMN, tomografie computerizată cu contrast și PET (tomografie cu emisie de pozitroni).

Forma, amplitudinea și valoarea perioadei de latență variază de la o modalitate de activitate la alta și în funcție de poziția electrodului de înregistrare față de generatorul potențialului evocat.

Forma potențialului evocat la nivelul cortexului primar este în majoritatea cazurilor bifazică (pozitiv-negativă), iar amplitudinea maximă nu depășește câțiva milivolți.

Componenta pozitivă a potențialului evocat indică activitatea somei, iar cea negativă răspândirea acesteia la nivelul dendritelor apicale.

Faza pozitivă a potențialului evocat primar ar reprezenta activitatea corticopetă, în timp ce faza negativă ar traduce activitățile intracorticală și corticofugală.

La baza tuturor potențialelor evocate cortical stă o formă de activitate sincronă a neuronilor de formă piramidală, cu prelungiri dendritice lungi și orientate vertical.

Sistemele neuronale corticale excitatoare și inhibitoare constituite din neuroni intercalari și din sistemul dendritic reglează excitabilitatea neuronală, iar dezechilibrarea acestora ar putea duce la apariția unei activități convulsive.

Înregistrarea unităților activate a scos în evidență că descărcări neuronale apar pe parcursul desfășurării ambelor faze ale răspunsului evocat primar, cu un maximum în timpul trecerii fazei pozitive în faza negativă.

Configurația răspunsului evocat primar se modifică profund dacă electrodul de culegere se deplasează dinspre suprafața cortexului spre straturile cele mai profunde, devenind, din pozitiv, negativ, așa cum se

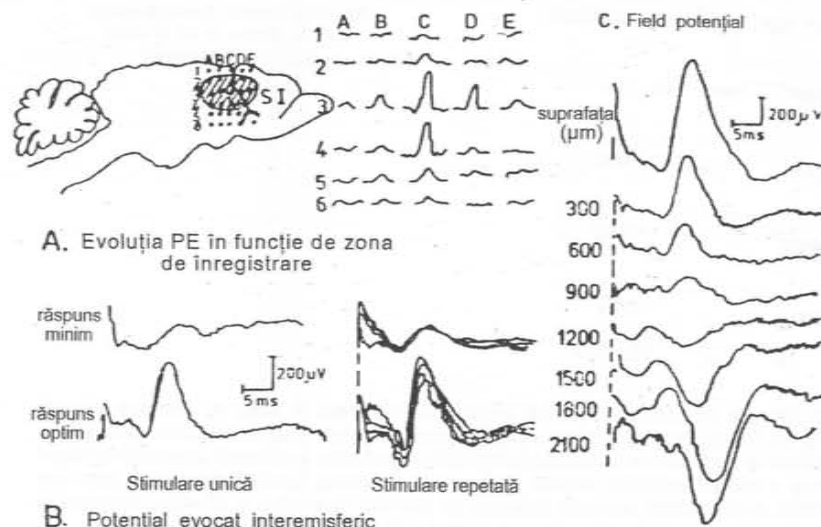


Fig. 20.9. Potențiale evocate cortical în funcție de zonă, profunzime și tipul de stimulare (unică sau repetată).

înregistrează la suprafața scoarței cerebrale, în timp ce în profunzime devine, din negativ, pozitiv. Nivelul de inversare diferă de la o modalitate la alta de activare, dar el reflectă situarea generatorului în grosimea cortexului.

Stimularea periferică generează un potențial evocat la nivelul scoarței cerebrale, a cărui amplitudine este maximă într-o regiune corticală limitată. Îndepărtarea electrodului de înregistrare din regiunea respectivă se însoțește de modificarea amplitudinii formei și perioadei de latență a potențialului derivat (fig. 20.9). Bazându-se pe această particularitate s-au realizat diferitele hărți topografice ale suprafeței corpului sau ale diverselor organe receptoare la nivelul cortexului cerebral. Generarea potențialului evocat primar în ariile specifice se însoțește de apariția unui răspuns similar în ariile de asociație.

20.8. SOMNUL ȘI VEGHEA

Somnul este actul comportamental ciclic (reversibil) determinat de nevoia imperioasă de repaus și odihnă, realizat de suprimarea parțială a sensibilității și funcțiilor conștiente de relație, relaxare musculară și activitate onirică. Având caracter instinctiv și periodicitate circadiană, satisfacerea nevoii de somn este la fel de importantă ca și a celorlalte necesități fiziologice fundamentale (foame, sete etc.).

Ca manifestare periodică de repaus realizată prin suprimarea temporară a diverselor forme de activitate conștientă, somnul este un fenomen ritmic legat de alternanța zi-noapte ce ocupă aproximativ 1/3 din viața omului adult. Durata somnului în decursul a 24 de ore este diferită în funcție de vârstă. Astfel, la nou-născut, somnul ocupă 22 de ore, la 3 luni 18 ore, la 6 luni 16 ore și descrește apoi după o curbă liniară, pentru ca, la vârsta de 20 de ani, să cuprindă 8 ore din nictemer și să se mențină la această valoare în tot cursul vieții. Durata de somn variază de la o persoană la alta, de la 6 la 9 ore și se desfășoară după vârsta de 1 an aproape exclusiv noaptea (fig. 20.10).

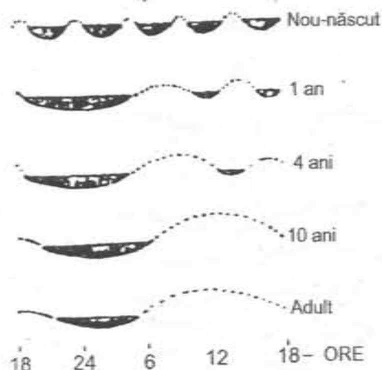


Fig. 20.10. Evoluţia alternanţei stărilor de veghe şi somn la om, în cursul dezvoltării ontogenetice.

Suprimând funcţiile de relaţie cu mediul înconjurător şi lăsând în stare de activitate pe cele organo-vegetative de întreţinere a proceselor vitale, somnul fiziologic asigură refacerea potenţialului energetic şi funcţional al organismului în vederea îndepărtării fenomenelor de oboseală acumulate în timpul activităţii diurne şi a reluării activităţii normale după trezire. Revenirea imediată din această stare este criteriul fundamental al diferenţierii somnului fiziologic de alte stări de pierdere a activităţii conştiente şi reactivităţii critice (sincope, come, hipnoza, narcoza, absenţa epileptică etc.).

Spre deosebire de starea de veghe, care se realizează şi se menţine prin fenomene neurofiziologice active, cu participarea sistemului reticulat activator ascendent, a unor structuri mezencefalo-diencefalice şi a scoarţei cerebrale, somnul fiziologic are la bază o componentă pasivă şi alta activă. Componenta pasivă a somnului a fost pusă pe seama întreruperii stării de veghe de către fenomenele de oboseală nervoasă progresivă determinate de către substanţele „fatigante" rezultate din activitatea excesivă polineuronală. La rândul său, componenta activă are la bază participarea unor structuri nervoase din trunchiul cerebral (nucleii rafeului pontin, locus coeruleus) şi diencefal, influenţate de variaţiile mediaţiei chimice plurifactoriale centrale. S-a precizat astfel că somnul fiziologic nu reprezintă numai întreruperea pasivă a stării de veghe, ci se realizează prin fenomene predominant active de refacere a potenţialului metabolic şi energetic cerebral, stimulate de către substanţele neurotransmiţătoare şi modulatoare centrale.

20.8.1. MANIFESTĂRI CARACTERISTICE SOMNULUI FIZIOLOGIC

Printre semnele caracteristice stării de somn figurează în primul rând suprimarea funcţiilor conştiente de relaţie, absenţa mişcărilor spontane şi scăderea tonusului muscular.

Activitatea motorie studiată actografic sau electromiografic pune în evidenţă o reducere progresivă a tonusului muscular de repaus, până la dispariţia completă a acesteia în somnul paradoxal profund. Activitatea reflexă este exagerată în perioada de adormire şi deprimată în timpul somnului propriu-zis. Reflexele de apărare (flexiune) persistă mult timp la subiectul adormit. O inversare a reflexului plantar (Babinski) apare în perioadele de somn profund, ca urmare a scăderii sau suprimării controlului cortical al anumitor mişcări automate.

Manifestările organo-vegetative fiind mai puţin evidente în timpul somnului, sunt evidenţiate în multe cazuri cu oarecare dificultate. În general, somnul normal se însoţeşte de scăderea tonusului simpatic şi creşterea celui parasimpatic. În timp ce activitatea aparatului cardio-vascular are tendinţă la scădere, circulaţia sângelui prezintă o oarecare creştere în unele zone superficiale însoţită de modificarea repartiţiei acestuia în teritoriul visceral. Frecvenţa şi amplitudinea mişcărilor respiratorii scade, de asemenea, în cursul somnului, determinând creşterea presiunii parţiale a CO_2 din aerul alveolar. La subiecţii cu tulburări ventilatorii produse de alterările căilor respiratorii superioare sau de origine nervoasă centrală apar fenomene tranzitorii obstructive sub formă de apnee sau hipopnee, cu frecvenţe şi durate variabile, producătoare de deteriorarea calităţii somnului nocturn însoţită de somnolenţă diurnă excesivă, cunoscute sub denumirea de sindrom al apneelor obstructive din somn (SAOS). Secreţia sucului gastric scade în timpul somnului, pentru ca, la trezire, aceasta să crească, în timp ce secreţia sudorală prezintă creşteri determinate de fenomenele de termoliză nocturnă.

Informaţii valoroase asupra stării de veghe şi somn oferă înregistrările poligrafice simultane ale manifestărilor electrice de la nivelul scoarţei cerebrale (EEG), musculaturii scheletice (EMG), globilor oculari (EOG) şi unor structuri subcorticale (formaţiune reticulată, hipotalamus, hipocamp etc.).

Înregistrările electroencefalografice (EEG) iniţiate în urmă cu peste 70 de ani (Berger, 1929) au adus o serie de date utile referitoare la durata, profunzimea şi sistematizarea diferitelor faze ale somnului uman normal sau patologic.

EEG înregistrează diferenţele de potenţial electric dintre electrozii plasaţi pe scalp sau scoarţă ale neuronilor corticali sincronizaţi de către structurile subcorticale reticulo-talamice activatoare.

Intensitatea undelor electrice cerebrale variind la nivelul diverselor zone ale scalpului de la 0 la 200 microvolţi, iar frecvenţa lor oscilând de la una la fiecare câteva secunde pâna la 50 pe secundă, în funcţie de amplitudine şi frecvenţă, EEG normală prezintă 4 tipuri de unde: alfa, beta, theta şi delta. Frecvenţa şi intensitatea undelor respective este menţionată în tabelul 20.I.:

TABELUL 20.I

Frecvenţa undelor EEG

Unde EEG	*Frecvenţa undelor*
Alfa	8 – 12 cps (Hz)
Beta	13 – 30 cps (Hz)
Delta	0,5– 3,5 cps (Hz)
Theta	4 – 7,5 cps (Hz)

La subiectul relaxat cu ochii închişi predomină undele alfa, sincronizate, mai evidente în ariile parieto-occipitale (fig. 20.11).

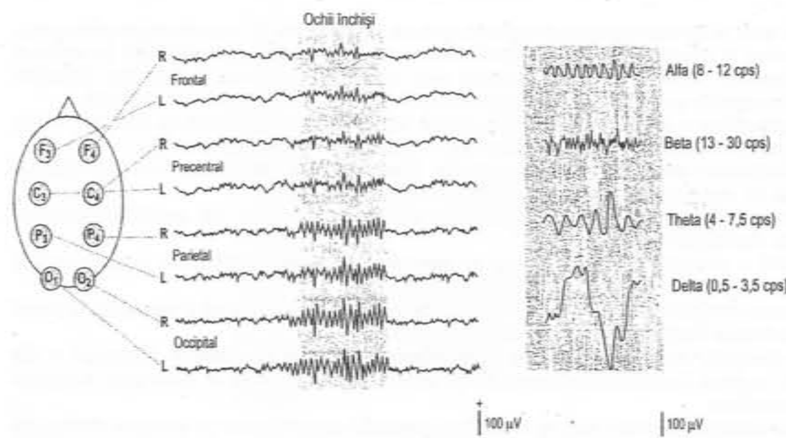


Fig. 20.11. Înregistrarea diverselor tipuri de unde EEG corticale, înainte şi după închiderea ochilor.

Activitatea mentală sau stimularea senzorială, ca deschiderea ochilor, determină blocarea undelor alfa. În locul acestora apar undele beta, de mică amplitudine, cu frecvenţă mai mare (20 cps), realizând un traseu EEG desincronizat cu unde de amplitudine şi frecvenţă variabile în funcţie de zona explorată. Dacă subiectul devine somnolent şi intră în fază de adormire, apare ritmul alternant, cu unde lente de tip theta (3–7 cps) dispuse sub formă de „fusuri", pentru ca odată cu instalarea somnului profund să predomine undele delta ample şi lente (0,5–2 cps). La aproximativ fiecare 60–90 de minute, somnul cu unde lente se transformă în somn paradoxal REM de voltaj redus şi cu descărcări electrice rapide (13–30 cps), ce durează 10–20 de minute. Trezirea spontană poate fi considerată ca o etapă inversă fenomenului de adormire. La rândul lor, înregistrările EMG şi EOG realizate simultan cu EEG întregesc tabloul bazelor electro-fiziologice ale somnului.

Raportate la starea de veghe a unui subiect treaz, la care predomină undele alfa (8–12 cps), înregistrările poligrafice rezultate evidenţiază apariţia undelor EEG lente, dispuse mai întâi sub formă de „fusuri", urmate de undele theta şi delta ample şi lente în cazul somnului profund (non-REM), transformate în unde rapide şi de mic voltaj caracteristice somnului paradoxal REM. În timp ce instalarea somnului cu unde lente se face progresiv trecându-se prin diferite faze, somnul paradoxal survine brusc în 2–3 secunde.

La rândul său, hipotonia musculară se realizează prin inhibiţia reflexelor mono- şi polisinaptice medulare indusă de locus coeruleus, în timp ce mişcările rapide ale globilor oculari din timpul somnului paradoxal sunt dependente de nucleii vestibulari subordonaţi centrilor mezencefalici.

Manifestări electrice importante se produc concomitent la nivel subcortical, mai ales în trunchiul cerebral, hipotalamus şi hipocamp, indicând participarea predominantă a formaţiunii reticulate activatoare la realizarea stării de veghe şi a componentei bulbo-pontine la producerea şi evoluţia stării hipnice.

20.8.2. STADIILE SOMNULUI NORMAL

Trecerea de la starea de veghe la somnul propriu-zis este adeseori dificil de precizat. În prima fază de adormire (aţipire), activitatea voluntară diminuează, percepţiile vizuale şi auditive îşi pierd semnificaţia, mecanismele asociative persistă, dar fără participare intelectuală. În această perioadă de somnolenţă pot apărea imagini hipnagoge, mioclonii, mişcări sacadate ale globilor oculari, căderea pleoapelor etc.

La rândul lor, înregistrările EEG au evidenţiat două faze ale somnului fiziologic, având o succesiune ciclică de 4–6 episoade pe durata unei nopţi. Cele două faze sunt reprezentate de somnul cu unde lente şi somnul paradoxal cu unde rapide. În timp ce somnul cu unde lente, denumit şi sincronizat, se instalează lent şi cuprinde trei stadii de profunzime crescândă, caracterizate de înlocuirea undelor de somnolenţă – alfa cerebrale (8–12 cps), cu unde lente şi ample de tip theta (3–7 cps) şi delta (0,5–3 cps), somnul paradoxal survine brusc, având pragul de trezire comportamentală mult mai ridicat decât al somnului lent.

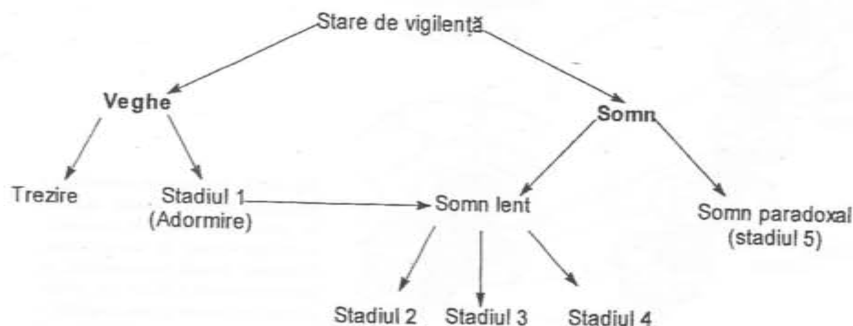


Fig. 20.12. Stadiile stărilor de vigilenţă la om.

În cazul somnului paradoxal sau REM *(rapid eye movements)*, denumit şi *stadiul V* de somn, predomină undele beta rapide şi de voltaj redus, similare cu cele din starea de veghe (13–30 cps). De aici şi denumirea de „somn paradoxal" sau destabilizat. Caracteristic acestuia este aspectul în „dinţi de fierăstrău" al EEG, abolirea tonusului muscular şi apariţia viselor şi mişcărilor oculare rapide.

După Gaillard (1990), stările de vigilenţă reprezentate de alternanţa veghe-somn se prezintă ca în fig. 20.12.

Identificarea stadiilor somnului se realizează pe baza înregistrării frecvenţei şi amplitudinii undelor EEG, întregite de modificările EMG şi EOG.

Stadiul 1, de adormire, cu durată normală de câteva minute, se caracterizează printr-un traseu EEG mixt, dominat de unde theta cu frecvenţă de 3–7 cps. În această perioadă, se produc mişcări oculare lente, iar respiraţia prezintă uneori pauze cu durate mai mici de 10 secunde fără semnificaţie patologică.

Stadiul 2, de somn lent, se instalează după câteva minute de la adormire şi este marcat de undele dispuse sub formă de „fusuri" şi rare complexe K (complexe kappa de unde cu amplitudine mare). Odată cu aprofundarea somnului, undele lente devin tot mai ample, făcând trecerea din stadiul 2 către somnul profund cu unde lente ale stadiilor 3 şi 4 generate de undele theta şi delta, cu amplitudine crescândă şi frecvenţă joasă (fig. 20.13).

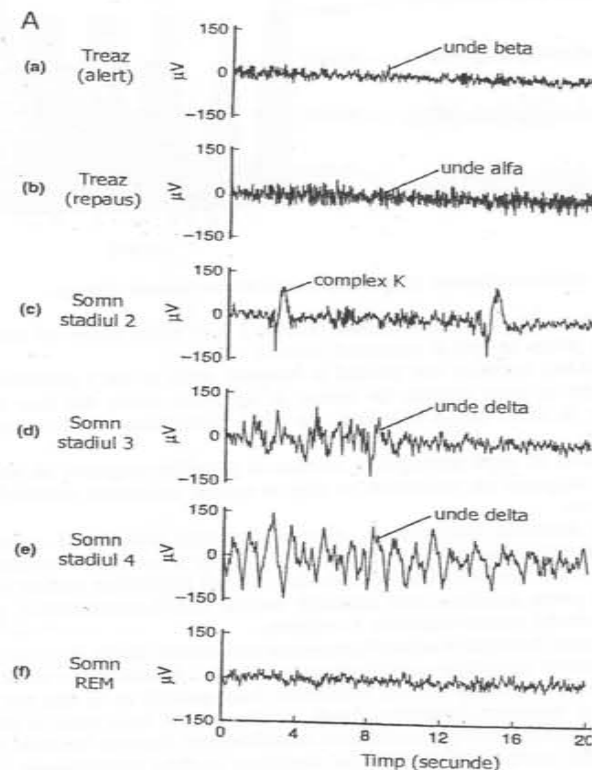


Fig. 20.13. Înregistrări EEG în timpul veghei şi somnului.

Simpla închidere sau deschidere a ochilor determină creşterea amplitudinii undelor EEG în cazul închiderii pleoapelor şi scăderea acesteia la deschiderea ochilor.

Somnul paradoxal REM este diferit de fazele somnului lent non-REM prin faptul că activitatea electrică corticală este constituită rapid şi majoritar din unde beta de mică amplitudine (în „dinţi de fierăstrău“), similare cu cele din starea de veghe. O altă componentă importantă a somnului paradoxal este reprezentată de mişcările rapide ale globilor oculari însoţite de producerea viselor.

Între stadiile 1 şi 5 se produce o scădere progresivă a tonusului muscular însoţită de reducerea frecvenţei cardiace şi respiratorii. În cele 7–8 ore de somn nocturn ale adultului normal se înregistrează 4–6 episoade de somn paradoxal REM, la intervale de 60–90 de minute şi cu durate de 10–15 minute, reprezentând doar 20–25% faţă de 70–75% somn cu unde lente. Metabolismul bazal scade cu 10–20% în timpul somnului.

La copii predomină somnul paradoxal REM (peste 50%), în timp ce la vârstnici acesta este slab reprezentat. Înregistrarea electrică continuă a somnului nocturn este în prezent analizată computerizat din punct de vedere al structurii stadiale şi redată sub formă de diagramă denumită hipnogramă (fig. 20.14).

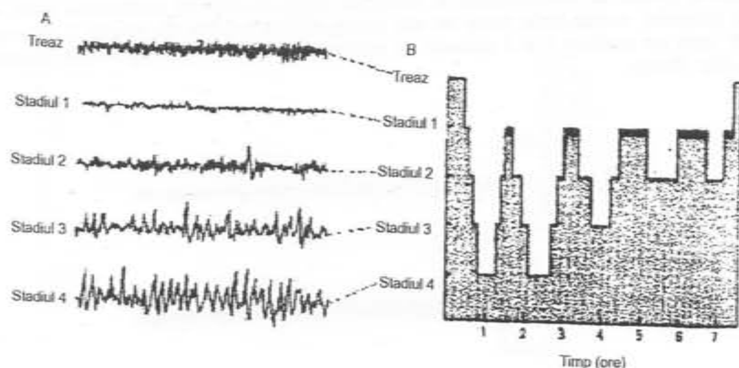


Fig. 20.14. Electroencefalograma *(A)* şi hipnograma *(B)* stadiilor somnului fiziologic.

Aceasta evidenţiază faptul că somnul lent profund (stadiile 3 şi 4) atinge gradul cel mai ridicat de profunzime în primele ore, pentru ca apoi să descrească succesiv.

De remarcat predominanţa somnului lent profund la începutul nopţii şi cea a somnului paradoxal REM spre sfârşitul perioadei de somn nocturn. De reţinut, de asemenea, durata mai mare a somnului paradoxal REM reprezentat de banda neagră a fiecăruia din cele 5 cicluri (somn lent – somn paradoxal REM) ale somnului normal.

Pe plan funcţional, starea de veghe prelungită se însoţeşte de perturbări progresive ale proceselor de atenţie şi reacţiilor comportamentale ale subiectului, în timp ce somnul restabileşte echilibrul funcţiilor normale ale sistemului nervos.

Privaţiunea de somn determină fenomenul de „rebound“ (creşterea perioadei de somn în cursul nictemerului următor). Dacă somnul lent este legat de procese metabolice şi funcţionale restaurative de tip anabolic, somnul paradoxal REM, fiind constituit din unde theta de mică amplitudine similare cu ale stării de veghe, pare a fi necesar pentru asimilarea unor informaţii asociate cu încărcătură afectivă generatoare de vise şi diferite alte manifestări somato-vegetative inconştiente.

La rândul său, somnul indus de droguri se realizeză prin procese neurochimice diferite, în funcţie de structura drogului respectiv şi particularităţile receptorilor specifici neurotransmiţătorilor şi modulatorilor chimici cerebrali. În timp ce tiobarbituricele induc o activitate electrică predominant fronto-parietală de tip beta prin mecanism GABAergic, efectul narcotic al tiopentonei determină mai întâi un voltaj redus şi rapid, urmat de predominanţa undelor ample şi lente (theta şi delta) generalizate. La rândul lor, benzodiazepinele hipnotice facilitează transmiterea sinaptică GABAergică la nivelul scoarţei cerebrale, facilitând deschiderea canalelor hiperpolarizante de clor.

Un loc aparte deţin înregistrările EEG în cadrul explorărilor neurofiziologice curente atât ca modalitate de testare a capacităţii funcţionale a SNC, cât şi în scopul stabilirii diagnosticului unor stări patologice (epilepsie, boli neuro-psihice, comă, moarte cerebrală etc.).

20.8.3. STRUCTURI ŞI MECANISME DE PRODUCERE A VEGHII ŞI SOMNULUI

Clasic, se admite că la realizarea ciclului veghe-somn participă trei sisteme neurale centrale:

- un sistem de trezire aparţinând sistemului reticulat activator ascendent;
- un centru al somnului cu unde lente de la nivelul nucleilor bulbari ai rafeului;
- un centru al somnului paradoxal cu sediul în nucleul pontin locus coeruleus.

La baza acestui concept clasic stau rezultatele cercetărilor experimentale pe animale deaferentate la diferite nivele ale trunchiului şi emisferelor cerebrale. Spre deosebire de sistemul reticulat ascendent activator, care generează descărcări electrice rapide de voltaj redus în timpul stării de veghe, centrul somnului cu unde lente are sediul bulbo-pontin. La rândul său, centrul somnului paradoxal are sediu în nucleul locus coeruleus de la nivelul joncţiunii ponto-mezencefalice.

După unii autori (Jouvet, 1972), nucleii rafeului pontin ar participa la declanşarea somnului lent, în timp ce locus coeruleus ar fi responsabil de inhibiţia tonusului muscular din timpul somnului paradoxal. Teoria deaferentării somnului, la diferite nivele cortico-subcortico-bulbare a evidenţiat la pisică o alternanţă ritmică a somnului sincronizat (cu unde EEG lente) cu a celui paradoxal desincronizat caracteristic trezirii, însoţită de constricţia şi, respectiv, dilatarea pupilelor, în cazul separării creierului de măduva spinării (*encephale isolé*) (fig. 20.15).

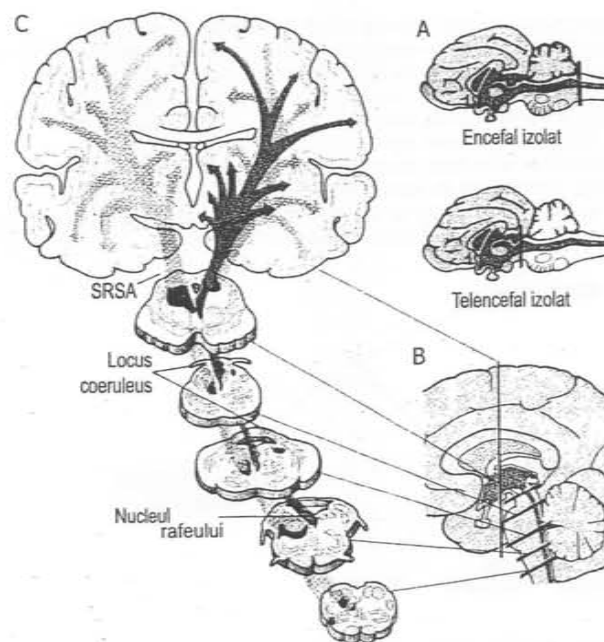


Fig. 20.15. Reprezentare schematică a structurilor nervoase centrale implicate în producerea etapelor somnului. *A:* encefal izolat. *B:* creier izolat. *C:* secţiune frontală transemisferică cu proiecţie corticală a SRAA – pe stânga, şi a nucleilor rafeului şi locus coeruleus – pe dreapta (după Schmidt şi Thews, 1989).

Dacă secţiunea trunchiului cerebral este mai înaltă, la nivelul corpilor cvadrigemeni *(cerveau isolé)*, traseul EEG prezintă numai unde lente sincronizate datorită îndepărtării principalelor aferenţe senzoriale. Aceste constatări au fost întregite de rezultatele cercetărilor ulterioare asupra formaţiunii reticulate din trunchiul cerebral. Plecând de la trezirea pisicilor somnolente prin stimularea electrică a formaţiunii reticulare, s-a emis ipoteza participării acesteia la menţinerea nivelului excitaţiei necesare realizării stării de veghe. În funcţie de fluctuaţiile proiecţiilor ascendente reticulate se produc fenomene alternante de veghe-somn. Ulterior s-a precizat că stimularea electrică a formaţiunii reticulate bulbo-protuberanţiale induce somn. S-a stabilit astfel că formaţiunea reticulată participă în funcţie de zona activată atât la realizarea stării de veghe, cât şi a celei de somn.

Starea de veghe este responsabilă de menţinerea conştienţei asupra mediului înconjurător şi de integrarea informaţiilor percepute prin modalităţi senzoriale. Spre deosebire de veghea calmă, care corespunde unei activităţi ritmice de tip alfa predominante în regiunea occipitală, starea de veghe cu ochii închişi se caracterizează prin traseu EEG mixt de voltaj scăzut prevăzut cu mişcări oculare.

Teoria participării formaţiunii reticulate mezencefalice la realizarea stării de veghe, propusă de Magoun şi Moruzzi (1952), a fost întregită de cercetările asupra căilor ascendente şi descendente ale veghii, cu conceptul implicării sistemului noradrenergic din locus coeruleus pontin. S-a constatat că blocajul eliberării noradrenalinei sau a receptorilor adrenergici diminuează starea de veghe, în timp ce amfetamina eliberatoare de catecolamine provoacă efecte inverse de agitaţie. În prezent, se admite că veghea este realizată şi întreţinută de o reţea complexă polineuronală de monoamine, glutamat şi acetilcolină, ce se întinde în cascadă de la trunchiul cerebral inferior la telencefal şi cortex (fig. 20.16).

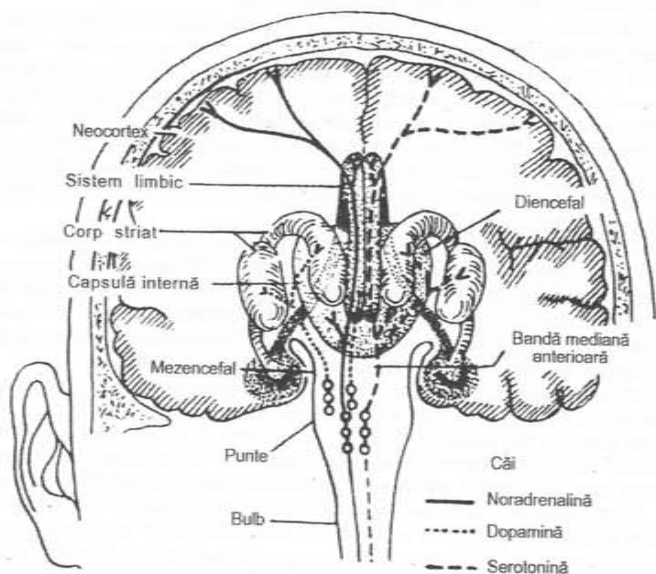


Fig. 20.16. Distribuţia monoaminelor în creier.

Nucleul reticulat magnocelular bulbar, cu conţinut bogat în neuroni colinergici şi aspartat-glutamatergici, proiectează pe formaţiunea reticulată mezencefalică, hipotalamusul posterior şi telencefal, formând calea reticulo-hipotalamo-corticală. Pe de altă parte, formaţiunea reticulată mezencefalică, proiectând pe nucleii talamici, formează calea activatoare reticulo-talamo-corticală. La rândul lor, atât nucleul rafeului anterior secretor de serotonină, cât şi neurohormonii CRF, vasopresina şi neuropeptidul NPY participă la modularea în sens activator a stării de veghe normală. Alte substanţe bioactive (prostaglandinele, interleukina-1 şi factorul eliberator al hormonului de creştere) îndeplinesc rol de modulatori ai periodicităţii veghe-somn.

Alternanţa ritmică veghe-somn este asigurată de participarea structurilor nervoase supraiacente din mezencefal, talamusul median şi hipotalamusul anterior, prevăzute cu reactivitate diferită la diversele substanţe endogene inductoare de efecte hipnogene. La nivelul hipotalamusului anterior, de exemplu, se găseşte nucleul suprachiasmatic cu rol de *pace-maker* endogen al ritmicităţii veghe-somn. La realizarea activităţii alternante a acestuia participă atât acetilcolina, catecolaminele şi acidul glutamic, cât şi acidul gamma-aminobutiric (GABA) ca neurotransmiţător clor-dependent eliberat local de către neuronii nucleului respectiv. Spre deosebire de efectul predominant inhibitor cortico-subcortico-spinal, GABA posedă la nivelul nucleului suprachiasmatic proprietăţi atât inhibitoare, cât şi activatoare. În timpul nopţii, GABA acţionează ca neurotransmiţător inhibitor, iar în timpul zilei determină efecte excitatorii de creştere a descărcărilor electrice neuronale. Participarea GABA la realizarea ritmicităţii diurne a somnului este pusă pe seama concentraţiilor mai mari ale clorului intracelular în timpul zilei decât în cursul somnului nocturn, ca urmare a variaţiilor conductanţei membranare neuronale.

În cazul fusurilor somnului lent sincronizat, acestea se datorează hiperpolarizărilor ciclice neuronale talamo-corticale. Undele lente sunt rezultatul sumării fenomenului de hiperpolarizare de la nivelul celulelor piramidale din stratul V cortical de către neuronii inhibitori GABA. Oscilaţiile delta au la bază două componente: una neocorticală şi alta talamică, sumate sub formă de descărcări simultane talamo-corticale.

Referitor la structurile şi mecanismele nervoase centrale responsabile de somnul cu unde lente, acestea sunt reprezentate de neuronii GABAergici din nucleul reticulat talamic, considerat un *pace-maker* inductor de hiperpolarizări ciclice talamo-corticale generatoare de unde EEG dispuse sub formă de fusuri. În general, undele lente sunt rezultatul sumării hiperpolarizărilor de la nivelul celulelor piramidale induse de neuronii GABAergici. Astfel, somnul cu unde lente este rezultatul inhibiţiei responsabile de starea de veghe şi dezinhibiţiei *pace-maker*-ului talamic.

La rândul său, traseul electric desincronizat din timpul somnului paradoxal – REM, este rezultatul interacţiunii dintre reţeaua polineuronală executivă ponto-talamo-corticală şi cea permisivă modulatoare. Prima realizează desincronizarea corticală cu participarea neuronilor colinergici ponto-mezencefalici şi a nucleului reticulat talamic. Activarea corticală a somnului paradoxal depinde atât de neuronii colinergici bulbo-pontini şi aminoacidergici (glicină, GABA) cu proiecţie difuză spre talamus şi scoarţă, cât şi de reţeaua permisivă de neuroni monoaminergici (noradrenalină, dopamină, serotonină, histamină). Printr-un mecanism neurochimic insuficient precizat, adenozina rezultată din metabolizarea nucleotidelor energogene cerebrale participă ca neuromodulator la inducerea somnului fiziologic. Una din primele dovezi experimentale privind rolul hipnogen al adenozinei a fost adusă de cercetările colectivului nostru şi prezentate la Congresul Internaţional de Fiziologie de la Paris (Haulică şi colab., 1977). Ulterior, s-a demonstrat că adenozina continuă să crească în timpul veghii prelungite, acţionând ca neuromodulator în sens inhibitor asupra stării de veghe, urmată de predispoziţie la somn.

Numeroase alte substanţe biologic active (aminoacizi, neuropeptide, steroide, radicali liberi ai oxigenului, azotului şi carbonului) îşi dispută candidatura la calitatea de mediatori chimici, cotransmiţători sau neuromodulatori implicaţi în realizarea alternanţei veghe-somn.

20.8.4. MECANISME NEUROCHIMICE IMPLICATE ÎN SOMN ŞI VEGHE

Preocupări privind cauza somnului există încă din antichitate, când s-au emis diverse ipoteze dominate de nota mistică a vremii. La începutul secolului trecut, s-a atribuit CO_2 rol hipnogen, iar ulterior a fost incriminată o hipnotoxină ca inductor al somnului.

Viziunea modernă a cauzelor somnului începe din primele decenii ale secolului al XX-lea cu Legendre şi Pieron (1913), care au lansat ipoteza producerii în timpul stării de veghe a unei substanţe care produce somn. Lichidul cefalorahidian recoltat de la un câine privat de somn produce la câinele normal o perioadă de somn mai lungă comparativ cu animalul martor. Ei au conchis că o hipnotoxină era prezentă în LCR respectiv. Natura hipnotoxinei nu a putut fi stabilită. Introducerea tehnicilor EEG şi biochimice moderne a precizat că neuronii şi celulele gliale cerebrale produc şi răspund la un mare număr de substanţe bioactive. Unele dintre acestea modifică descărcările electrice ale creierului, inducând somnul sau, din contră, produc o stare de veghe prelungită.

În ultimele decenii s-a izolat din sângele venos cerebral al iepurilor o substanţă de natură proteică (Monnier şi colab., 1964), care, injectată apoi intravenos sau în ventriculii cerebrali la alte animale, a determinat instalarea somnului pentru o perioadă de timp. Această substanţă, a cărei structură chimică nu a putut fi încă precizată, a fost numită sugestiv „factorul hipnogen delta".

Concomitent cu aceste studii care au pus în evidenţă factorul hipnogen în sângele efluent cerebral, cercetările întreprinse de grupul condus de Papenheimer (1965) studiază prezenţa unor eventuali factori hipnogeni în lichidul cefalorahidian. Aceşti cercetători au identificat în lichidul cefalorahidian al caprelor private de somn o proteină cu greutate moleculară mică (factorul S). Această substanţă administrată la şobolani a crescut semnificativ durata somnului, dublată de scăderea activităţii motorii pentru o durată de aproximativ 6 ore.

Substanţa respectivă este diferită de toate celelalte aproximativ 30 de substanţe mediatoare din creier care-şi dispută în prezent candidatura ca factori umorali ai somnului şi veghii. Dintre acestea face parte, în primul rând, acetilcolina, având acţiuni neurosedative şi hipnogene. Este ştiut faptul că formaţiunile encefalice sunt foarte bogate în acetilcolină şi că pentru eliberarea acestui mediator Ca^{2+} este absolut necesar. Rolul Ca^{2+} în mediaţia colinergică din timpul somnului a fost demonstrat indirect de Marinescu, Sager şi Kreindler, care au semnalat efectele hipnogene produse de administrarea intraventriculară de Cl_2Ca.

Principalii factori folosiţi pentru codificarea chimică şi echilibrul funcţional de către creierul uman sunt acetilcolina şi noradrenalina. Prezenţa în cantităţi mari atât a enzimelor formatoare, cât şi inactivante pentru cele două substanţe mediatoare, dublată de acţiunile lor antagonice la nivelul diverselor teritorii cortico-subcorticale constituie argumente în favoarea unui asemenea punct de vedere.

Interesant este faptul că noradrenalina, ca şi adrenalina, de altfel, acţionează nu numai în sens activator la nivelul formaţiunii reticulate mezencefalo-diencefalice, ci şi în sens invers, inhibitor, în teritoriul reticulat pontin. S-au acumulat numeroase date care precizează că DOPA, noradrenalina şi adrenalina sunt implicate în desfăşurarea somnului paradoxal.

În prezent, datorită cercetărilor întreprinse de Jouvet şi colaboratorii săi, se admite că, spre deosebire de faza paradoxală (profundă) a somnului, care pare a fi predominant catecolaminică, somnul superficial (lent) s-ar datora serotoninei (hormonul somnului). Între catecolamine şi serotonină se pare că există un sinergism metabolic şi funcţional. De reţinut că monoaminoxidaza (MAO) este principala enzimă degradativă a ambelor amine biogene şi că efectele lor hipnogene se însumează pentru a permite trecerea de la somnul superficial la faza sa profundă.

Somnul, ca fenomen activ, se datorează, după Jouvet (1972), acţiunii inhibitorii succesive a serotoninei şi catecolaminelor din trunchiul cerebral, mai exact din nucleii ponto-reticulat oral şi caudal al formaţiunii reticulate pontine.

Abolirea activităţii conştiente corticale în somnul fiziologic s-ar datora, după această concepţie, inhibării formaţiunii reticulate activatoare ascendente de către aceşti nuclei, cu partciparea serotoninei şi a catecolaminelor ca factori determinanţi ai intrării în stare de hiperactivitate a sistemului hipnogen ponto-reticulat. Fenomenul de suprimare temporară a funcţiilor conştiente de relaţie din cursul somnului nu înseamnă, aşadar, lipsa de activitate cerebrală sau simpla deaferentare produsă prin blocarea pasivă a sistemului reticulat activator ascendent de către hipnotoxinele fatigante, cum se credea altădată. Putem considera, deci, că somnul este un proces neurochimic activ, la care participă aminele biogene inhibitorii de la nivelul trunchiului cerebral, cu răsunet corespunzător atât ascendent, cât şi în sens descendent.

Dintre celelalte substanţe biologic active prezente în ţesutul cerebral, este de reţinut acidul gamma-aminobutiric (GABA), rezultat din decarboxilarea acidului glutamic. Concentraţia sa creşte în timpul somnului, grăbind apariţia de unde lente caracteristice primei faze a acestuia. GABA ar acţiona prin derivatul său hidroxilat şi gamma-butirolactona prevăzută cu acţiuni inhibitorii mai puternice.

De un interes teoretic şi practic crescând se bucură în ultimul timp nucleotidele ciclice, ca mesager biochimic posibil al efectelor neurohormonale exercitate de catecolamine, serotonină şi hormoni, în general. În timp ce acţiunile centrale ale catecolaminelor par mediate la nivel neuronal de cAMP, cele ale acetilcolinei se realizează cu participarea cGMP. S-a observat mai întâi că privarea de somn paradoxal se însoţeşte de creşterea conţinutului în adenozină al creierului, iar administrarea adenozinei în ventriculii cerebrali este urmată de apariţia somnului cu particularităţile comportamentale şi electrice caracteristice.

Privaţiunea de somn este utilizată astăzi ca metodă de studiu, în scopul descifrării bazelor metabolice şi umorale ale somnului. La voluntari s-a putut prelungi privaţiunea de somn până la 264 de ore. Dezechilibrele metabolice şi alterările histo-chimice care survin se aseamănă foarte mult cu cele descrise în bolile mintale.

Din această foarte succintă trecere în revistă a factorilor neuronali implicaţi în apariţia stării de somn, rezultă că, deşi nu s-a făcut încă pasul hotărâtor în domeniul cunoaşterii mecanismelor biochimice intime de producere a somnului, există suficiente date experimentale care pot fi utilizate ca bază de plecare pentru cercetări viitoare.

20.8.5. ACTIVITATEA HIPNICĂ - VISELE

Până nu demult, visele au fost considerate ca parte integrantă a somnului, în care evenimente, gânduri, emoţii şi imagini sunt percepute ca reale. Metodele moderne de investigare a somnului şi, îndeosebi, cercetările electroencefalografice au dat un nou impuls studiului viselor.

Acestea au stabilit că visele, ca expresie a activităţii psihice din timpul somnului, se produc în proporţie de 80% în timpul somnului paradoxal REM şi numai 20% în somnul cu unde lente – non-REM.

La rândul său, acidul glutamic sub formă de glutamat, ca precursor al GABA, este larg distribuit la nivelul structurilor nervoase cortico-subcorticale, îndeplinind, împreună cu aspartatul, rol de principal neurotransmiţător excitator, prin intermediul receptorilor membranari ionotropi (NMDA şi AMPA) şi metabolotropi specifici. Primii realizează activarea canalelor ionice voltaj-dependente pentru principalii cationi monovalenţi (Na^+ şi K^+), însoţită de intrarea concomitentă a calciului, iar cel de-al doilea îşi exercită acţiunea prin intermediul proteinelor G membranare şi al mesagerilor secunzi (DAG şi IP_3) reglatori ai metabolismului neuronal postsinaptic.

Hipocretina, denumită şi orexină, este un neuropeptid prevăzut de asemenea cu proprietăţi excitante asupra principalelor zone nervoase cerebrale, descoperit de Lecea şi colab. (1998) în neuronii hipotalamusului lateral. Efectele sale neurostimulante centrale contribuie la producerea stării de activare corticală şi veghe prelungită. Lipsa hipocretinei predispune la tulburări narcoleptice şi obezitate prin hiperfagie. Atât somnolenţa postprandială, cât şi insomnia indusă de foame se însoţesc de dezechilibre secretorii de hipocretină, generate de variaţiile glicemiei sanguine, inclusiv cerebrale (Burdakov şi Alexopoulos, 2005).

Deşi s-a stabilit o strânsă legătură între somnul paradoxal şi vise, nu s-a putut pune semnul egalităţii între cele două stări fiziologice, întrucât nu se visează de fiecare dată când apare faza de somn profund.

La rândul său, acidul glutamic sub formă de glutamat, ca precursor al GABA, este larg distribuit la nivelul structurilor nervoase cortico-subcorticale, îndeplinind, împreună cu aspartatul, rol de principal neurotransmiţător excitator, prin intermediul receptorilor membranari ionotropi (NMDA şi AMPA) şi metabolotropi specifici. Primii realizează activarea canalelor ionice voltaj-dependente pentru principalii cationi monovalenţi (Na^+ şi K^+), însoţită de intrarea concomitentă a calciului, iar cel de-al doilea îşi exercită acţiunea prin intermediul proteinelor G membranare şi al mesagerilor secunzi (DAG şi IP_3) reglatori ai metabolismului neuronal postsinaptic.

Problema apariţiei viselor în funcţie de somnul REM poate fi abordată din mai multe puncte de vedere. Apariţia şi durata somnului REM variază în limite largi la diferite specii de animale. La reptile, de exemplu, somnul REM este absent, la păsări reprezintă aproximativ 0,6% din totalul somnului, la rozătoare 6,6%, la rumegătoare 15%, iar la carnivore şi om circa 20%. Variaţii importante există şi în

funcţie de vârstă, fiind mai mare la nou-născuţi decât la adulţi şi vârstnici. La rândul său, aspectul calitativ al viselor produse în somnul REM este diferit de acela al viselor din somnul non-REM. În timp ce visele din somnul REM au un grad mare de dinamism, cele din timpul somnului non-REM, fiind asemănătoare cu gândurile sau afectele, au caracter predominant introspectiv. Visele obţinute în urma trezirii din somnul non-REM au conţinut mai bogat în informaţii din viaţa reală decât cele produse în somnul paradoxal REM, în care predomină bizareriile sau diferite coşmaruri. Constând dintr-un ansamblu de imagini sau idei incoerente ce aparţin sferei subconştientului, interpretarea lor este dificilă, fiind considerată importantă mai ales în psihanaliză. În prezent, deşi se admite că mentaţia produsă în somn sub formă de vise este un epifenomen al somnului REM, majoritatea autorilor consideră că activitatea onirică poate lipsi în prezenţa acestuia.

Cât priveşte structurile neuroanatomice implicate în producerea şi modularea viselor, s-a stabilit că acestea sunt comune în mare parte cu ale somnului paradoxal REM, generat de nucleii ponto-pedunculari şi latero-dorsali tegmentali de la nivelul punţii. Acestea generează unde pontine fazice (PGO) ce proiectează în corpii geniculaţi laterali din talamus şi scoarţa occipitală, folosind acetilcolina ca principal mediator chimic.

S-a constatat că leziunile locale de la nivelul lobului occipital diminuează producerea viselor. Mecanismele de activare subcorticală ponto-geniculo-occipitale se extind la hipotalamus, ganglionii bazali şi amigdală, proiectând difuz pe scoarţă. În timp ce hipotalamusul anterior deţine un rol fundamental în asigurarea periodicităţii veghe-somn prin nucleul suprachiasmatic, descărcările tonice de tip histaminergic ale neuronilor din hipotalamusul posterior participă la reacţiile neuro-endocrine de trezire corticală şi de menţinere a conştienţei. La rândul lor, nucleii bazali intervin prin intermediul acetilcolinei la modularea generatorului pontin din somnul REM, iar amigdala conferă prin mecanism serotoninergic încărcătura emoţională a trezirii din somnul REM. Astfel, visele ca procese mentale active sunt generate la nivelul creierului anterior (prozencefal) şi proiectate pe cortexul frontal prin mecanism predominant dopaminergic.

În general visele din somnul non-REM au un conţinut mai bogat din viaţa reală decât în cazul viselor produse în somnul paradoxal REM.

În majoritatea cazurilor, visele sunt reţinute la trezirea subiectului din somn.

Aparţinând sferei subconştientului, activitatea mentală din timpul somnului constituie încă obiectul unor opinii şi teorii controversate. Dintre teoriile şi modelele cognitive propuse pentru producerea viselor reţin deocamdată atenţia modelul de activare corticală de către undele pontine fazice (PGO) şi modelul neuro-psihologic al circuitelor polineuronale implicate în procesarea conţinutului emoţional al viselor.

20.8.6. STAREA DE VIGILENŢĂ

După trezirea spontană sau provocată apare starea de vigilenţă. Vigilenţa reprezintă un nivel foarte ridicat de eficacitate fiziologică a organismului şi care îi dă acestuia posibilitatea să fie informat cu tot ce se întâmplă în mediul extern şi intern, în vederea adaptării la circumstanţele în care se găseşte.

În vorbirea curentă, a fi în stare vigilă înseamnă a urmări foarte de aproape evenimentele care îl privesc (atenţie), în vederea unui eventual răspuns (reacţia de alertă) sau care îi acordă posibilitatea organismului de a pregăti cu grijă ceea ce are de făcut. În acest context, starea de veghe prezintă grade diferite de vigilenţă, care se întind de la repausul vigil (destindere, relaxare), până la cea mai înaltă concentrare mintală.

Mecanismul stării vigile se confundă cu al stării de veghe.

Ceea ce trebuie menţionat este faptul că formaţiunea reticulată prin mecanisme de *feed-back* gradează vigilenţa în funcţie de stimulii din mediul extern, de activitatea somatică şi vegetativă, de modificările compoziţiei chimice a mediului intern etc. Putem grupa, astfel, factorii care intervin în realizarea stării vigile în două grupe: senzitivo-senzoriali, ca urmare a recepţionării diverşilor stimuli, şi hormonali – umorali, între care intervenţia adrenalinei este capitală.

După cum s-a văzut, formaţiunea reticulată nu intervine în exclusivitate la realizarea stării de veghe, ea se comportă ca un colector al nenumăratelor mesaje ascendente în vederea activării cortexului cerebral, dar, în acelaşi timp, ea primeşte influenţe corticale care exercită rol de supremaţie. Telencefalul nu răspunde pasiv la incitaţiile activatoare ale formaţiunii reticulate, el participă prin activitatea sa la producerea stării de veghe.

Şi alte structuri participă la apariţia stării de veghe şi la întreţinerea ei. Dintre acestea, un rol important îl are hipotalamusul posterior.

20.8.7. PERIODICITATEA NICTEMERALĂ A STĂRILOR DE VEGHE ŞI SOMN

Stările de veghe şi somn se realizează la homeoterme datorită ritmului solar, aşa încât majoritatea celor care sunt în stare de veghe în cursul zilei dorm noaptea. Acest ritm este mai puţin evident la aşa-zisele animale nocturne. La om, viaţa în colectiv, obişnuinţele sociale şi individuale, împrejurările zilnice fac să varieze orarul somnului.

De fapt, alternanţa stărilor de veghe şi de somn se înscrie într-un aspect mult mai general, al aşa-numitelor ritmuri nictemerale sau circadiene. La mamifere, în afară de alternanţa între starea de veghe şi cea de somn, a variaţiilor periodice ale activităţilor motorii şi intelectuale, consecinţă a acestora, se cunosc în jur de 40 de alte ritmuri. Dintre acestea, menţionăm pe cele ale temperaturii centrale, frecvenţei cardiace şi respiratorii, consumului de oxigen, metabolismului de bază, nivelului glicemiei, eliminărilor urinare, sudoraţiei, secreţiei corticosuprarenale, vitezei de multiplicare a celulelor în diverse ţesuturi etc.

Schematic, putem distinge două tipuri de ritmuri zilnice:

– ritmuri exogene, întreţinute de variaţiile nictemerale ale factorilor din mediul extern;

– ritmuri endogene, întreţinute de organismul însuşi. Totul se petrece ca şi cum un „orologiu intern" reglează periodicitatea circadiană a funcţiilor. „Orologiul intern" se derulează în raport cu timpul astronomic.

Totuşi, factorii din mediul extern au o importanţă deosebită pentru aceste ritmuri endogene. Astfel, la oamenii care au rămas o perioadă mai lungă de timp în subteran s-a produs un defazaj progresiv al mai multor ritmuri raportate la perioada de 24 de ore a timpului local. Factorii din mediul extern se comportă ca sincronizatori, ei nu creează ritmuri biologice, dar le subordonează ritmului nictemeral (solar). Viaţa socială este pentru om cel mai puternic sincronizator, integrând fazele de activitate şi cele de repaus în perioada de 24 de ore şi repartizându-le pe baza alternanţei zi-noapte cu ajutorul ceasului biologic. Cel mai elocvent exemplu este dat de activitatea oamenilor în regiunile arctice, unde lumina solară este aproape continuă. Factorul timp deţine un loc important şi în patologie.

Deci, expresia de „orologiu intern" nu poate avea sens fiziologic, întrucât nici un mecanism nervos sau umoral nu poate crea singur ritmuri circadiene. Acestea sunt autoîntreţinute în fiecare celulă, ţesut sau organ, contractând diferite legături între ele.

Alternanţa între starea de veghe şi cea de somn este cel mai evident ritm în ceea ce priveşte periodicitatea zi-noapte.

Starea de veghe şi conştienţă. Conştienta este sentimentul pe care îl are orice subiect despre mediul extern, organismul său şi despre „Eul" său. Cunoaşterea lumii externe este rezultatul activităţii reflectorii a organelor senzoriale, care sunt capabile să recepţioneze excitanţii din mediu şi să-i transforme în senzaţii (cortexul cerebral). În funcţie de semnificaţia lor, motivaţie şi gradul de repetiţie, acestea vor fi integrate prin atenţie, interes şi judecată înainte de a fi memorizate. Recunoaşterea corpului şi a componentelor sale este rezultatul unor senzaţii subconştiente sau extraconştiente interne (anestezice) şi externe, care conferă fiecărui individ imaginea propriului organism şi, de asemenea, îi furnizează informaţii asupra comportamentului faţă de sine însuşi şi faţă de mediul în care trăieşte. Prin conştienţa „Eului" se înţelege capacitatea de gândire, cu raţionamentul şi logica proprie, cu deducţiile creatoare ale vieţii interioare şi de conducere a actelor voluntare. Toate aceste procese au cea mai înaltă manifestare sub forma limbajului vorbit sau scris, specific numai omului. Aceste stări majore ale conştienţei sunt produsul activităţii nervoase superioare, făcând posibile gândirea, ideaţia şi inteligenţa pe baza informaţiilor stocate, a integrării şi a prelucrării lor.

Rezultă că între starea de veghe şi conştienţă există legături foarte strânse, întrucât una din manifestările de bază ale somnului este tocmai ruperea temporară a organismului de lumea exterioară.

Starea de veghe este un fenomen fiziologic cu substrat morfologic, localizat la nivelul creierului, în timp ce conştienţa este un fenomen psihologic fără substrat morfologic, dar care este rezultatul celor mai înalte procese de integrare nervoasă.

20.9. REGLAREA COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

În condiţii de sănătate, există un echilibru perfect între nevoile organismului în substanţe alimentare şi aportul acestora, echilibru reglat pe cale neuro-umorală, cu participare atât somatică, cât şi vegetativă.

Aportul alimentar este controlat de un mecanism pondero-static de scurtă şi de lungă durată.

Mecanismul de scurtă durată asigură controlul ingestiei de hrană cu ocazia fiecărui prânz, prin intermediul cuplului foame-saţietate.

Mecanismul de lungă durată asigură echilibrul dintre depunerea de rezerve tisulare a factorilor nutritivi şi mobilizarea acestor rezerve în vederea utilizării.

20.9.1. MECANISMUL DE SCURTĂ DURATĂ AL REGLĂRII APORTULUI ALIMENTAR

Comportamentul alimentar este polarizat în jurul a trei senzaţii majore, şi anume: foamea, saţietatea şi setea (aceasta din urmă va fi tratată separat).

Ca semnal subiectiv al necesităţii obiective de alimentare, foamea este cunoscută prin necesitatea imperioasă a ingerării de alimente, asociată cu o stare de încordare generală şi chiar de agitaţie, irascibilitate, senzaţie de gol, apăsare sau durere epigastrică, datorate contracţiilor în gol ale stomacului.

În condiţii de privaţiune alimentară, foamea se accentuează în primele zile, însă cu timpul dispare.

Consumul de alimente în cantitate suficientă duce la dispariţia senzaţiei de foame şi înlocuirea ei cu o altă senzaţie de plăcere, euforizantă, numită saţietate. Apariţia acestei senzaţii limitează consumul de alimente şi nu permite depăşirea posibilităţilor digestive şi metabolice ale organismului.

Cercetările mai vechi, efectuate de Cannon, cu privire la mecanismul senzaţiei de foame au justificat apariţia acesteia datorită mişcărilor foarte vii ale stomacului şi creşterii presiunii intragastrice. S-a dovedit însă că peristaltica gastrică exagerată reprezintă doar un fenomen asociat senzaţiei de foame. S-a încercat apoi să se explice senzaţia de foame prin hipoglicemie. Teoria nu a fost admisă la timpul respectiv datorită imposibilităţii de a explica faptul că diabeticii care au glicemia crescută prezintă totuşi o senzaţie imperioasă de foame. Studii de fiziologie, devenite acum clasice, au arătat că rolul decisiv în apariţia senzaţiei de foame îl are participarea obligatorie a unui centru situat în hipotalamusul lateral (HL). Lezarea experimentală a acestuia determină afagie, slăbire şi moarte prin inaniţie.

În cazul stimulării sale, se produc efecte inverse, de hiperfagie şi îngrăşare. În hipotalamusul lateral sosesc informaţii atât prin aferenţele senzoriale periferice (olfactive, gustative, vizuale etc.), cât şi de la nucleul ventro-median din hipotalamusul mijlociu (HM), acesta din urmă fiind considerat ca al doilea centru implicat în ingestia de alimente (fig. 20.17).

Dacă la animalele de experienţă se distrug nucleii ventro-mediani ai hipotalamusului din regiunea tubercinereum-ului şi nucleul paraventricular din hipotalamusul anterior, se constată că animalele devin obeze datorită creşterii nevoii de a mânca (hiperfagie şi obezitate hipotalamică). S-a stabilit, astfel, că în timp ce hipotalamusul lateral conţine centrii foamei (*„start feeding"*), hipotalamusul antero-median este sediul centrilor saţietăţii (*„stop feeding"*).

Informaţiile sosite pe cale aferentă, nervoasă sau umorală determină centrii foamei să solicite pe căi eferente iniţierea de acte somato-vegetative motorii şi secretorii, necesare procurării, ingerării şi digestiei alimentelor. Când ingestia a atins un anumit grad de distensie gastrică şi încărcare metabolică, pe aceleaşi căi aferente sunt stimulaţi centrii saţietăţii, care, acţionând în sens inhibitor asupra primilor, limitează aportul alimentar. Rolul inhibitor al centrilor saţietăţii asupra centrilor foamei este dovedit de faptul că

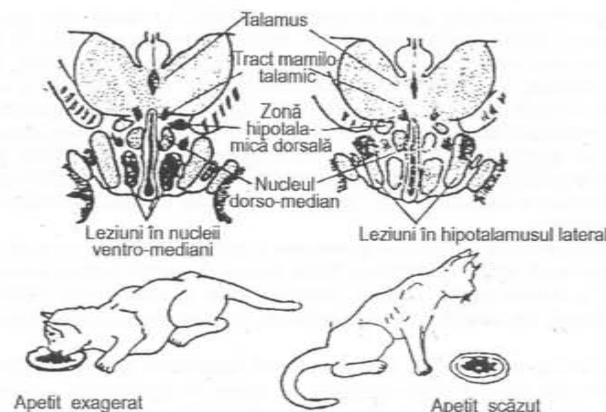


Fig. 20.17. Efectul leziunilor hipotalamice asupra comportamentului alimentar.

simpla întrerupere a releelor neuronale dintre hipotalamusul median şi lateral, prin secţionare, duce la dezinhibiţia acestora din urmă şi la obezitate. De asemenea, distrugerea centrului foamei, asociată simultan cu leziuni ale centrului saţietăţii, determină anorexie (lipsa dorinţei de alimentare), adică manifestări identice cu cele obţinute prin lezarea numai a centrului foamei, ceea ce întăreşte ideea că centrul saţietăţii funcţionează prin inhibarea centrului foamei.

Rezultă, astfel, că centrul foamei este cronic activ şi că activitatea sa este intermitent inhibată de activitatea centrului saţietăţii după ingestia de alimente.

Nu este sigur, totuşi, dacă centrii foamei şi ai saţietăţii exercită numai un simplu control al ingestiei. Astfel, şobolanii cu leziuni hipotalamice ventro-mediane bilaterale au prezentat obezitate chiar în condiţiile administrării unei cantităţi reduse de hrană. Dacă animalele lezate au acces liber la hrană, dorinţa de a se alimenta preferenţial (apetitul) operează substanţial în vederea menţinerii creşterii în greutate. Dacă aceleaşi animale au fost făcute mai obeze prin alimentare forţată, consumul lor spontan de alimente scade ulterior şi, odată cu el, greutatea corporală. În inaniţie, consumul alimentar spontan creşte până când se recâştigă greutatea corporală pierdută. Aceste fapte au avansat teoria că hipotalamusul este mai degrabă un centru de reglare (*„set point"*) al greutăţii corporale, decât al ingestiei de alimente, ce ar constitui numai unul din instrumentele cu care operează (Stricker, 1978).

Apetitul este dorinţa de a ingera un anumit aliment, spre deosebire de foame, care reprezintă necesitatea de a mânca, în general. Apetitul are o componentă psihică mai importantă decât foamea, şi, spre deosebire de foame, care se însoţeşte de o senzaţie dezagreabilă, el este însoţit de senzaţia agreabilă de ingerare a alimentelor.

Activitatea centrilor foamei şi ai saţietăţii este guvernată în mare măsură de mecanisme aferente. Astfel, factorii care asigură trecerea de la apetit la saţietate sunt reprezentaţi de semnale datorate excitării receptorilor specifici de la nivelul porţiunii superioare a tubului digestiv, stomacului şi vaselor portale hepatice. Foamea, la rândul ei, este determinată, cel puţin în parte, în afara mesajelor aferente gastro-intestinale şi hepatice datorate lipsei substanţelor nutritive în aceste organe, şi de un mecanism aferent glicemic. Este dovedit astăzi că nivelul de activitate al centrilor hipotalamici ventro-mediani este dependent de nivelul utilizării glucozei de către unii neuroni ai acestora (glucosenzori), totalitatea cărora formând glucostatul.

Ori de câte ori diferenţa arterio-venoasă a glicemiei scade sub 15 mg/dl apare senzaţia de foame.

Acest fapt este explicat de teoria glucostatică prin aceea că, în condiţiile hipoglicemiei, celulele neuronale hipotalamice ventro-mediane (centrul saţietăţii) prezintă o scădere a nivelului lor de activitate,

ceea ce duce la diminuarea inhibiţiei pe care o exercită asupra hipotalamusului lateral (centrul foamei). Scăpat de sub acţiunea impulsurilor inhibitoare, acesta va declanşa comportamentul alimentar corespunzător stării de foame.

În cazul ajungerii la valorile normale ale glicemiei, nivelul de activitate a nucleilor hipotalamici ventro-mediani este înalt şi ei îşi exercită acţiunea de inhibare a hipotalamusului lateral, favorizând astfel senzaţia de saţietate.

Înregistrarea potenţialelor de acţiune din centrii hipotalamici după injectarea intravenoasă de glucoză a arătat o creştere a frecvenţei descărcărilor în nucleii ventro-mediani (nivel crescut de activitate), pe când în nucleii din hipotalamusul lateral s-a constatat reducerea acestora (stare de inhibare). Fenomenele se prezintă invers după administrarea de insulină. Experimentele au dovedit că centrii hipotalamici ventro-mediani, spre deosebire de restul creierului, utilizează glucoza numai în prezenţa insulinei din circulaţie. În lumina acestei constatări, se explică astăzi de ce diabeticii, cu toate că prezintă hiperglicemie, au o senzaţie permanentă de foame datorată insuficienţei insulinice, insuficienţă care reduce fixarea glucozei în centrul saţietăţii, coborând astfel nivelul de activitate a acestor neuroni (asemănător condiţiilor create de hipoglicemie) şi producând dezinhibarea hipotalamusului lateral.

Utilizând glucoză marcată, s-a confirmat capacitatea centrilor ventro-mediani de a concentra glucoza, capacitate inexistentă în alte zone ale hipotalamusului. Această mare afinitate pentru glucoză explică obezitatea apărută la şoareci ca urmare a administrării sării de aur a tioglucozei, ce distruge toxic aceşti neuroni glucocaptatori.

20.9.1.1. Alte mecanisme reglatoare ale comportamentului alimentar

La producerea reacţiilor complexe din cadrul comportamentului alimentar, o participare deosebit de importantă o are motivaţia psiho-afectivă de origine reflexă cortico-subcorticală, al cărei substrat material este reprezentat de o serie de formaţiuni nervoase, căi şi neurosecreţii.

Din asocierea şi interpătrunderea acestora rezultă un şir de senzaţii şi reacţii neuro-vegetative, la baza cărora stau fenomene complexe de integrare diencefalo-rinencefalică, descifrate în mare măsură datorită experimentelor de excitare şi distrugere chimică sau chirurgicală a unor zone din sistemul limbic.

Motivaţia activează, direcţionează şi integrează manifestările omului în procesul de alimentare. Ea este iniţiată de pornirea (dorinţa) la acţiune, care în comportamentul alimentar este determinată de foame. La rândul ei, aceasta este cauzată atât de dezechilibrul homeostazic (glucoză, acizi graşi etc.), cât şi de semnale nervoase ascendente de la stomac şi intestin, ambele stări create prin lipsa sau aportul insuficient de alimente.

După ingestia alimentelor se instalează starea psiho-afectivă de recompensă-răsplată, trăită subiectiv ca plăcere (în cazul de faţă, ca saţietate), care încheie ciclul acestui proces important.

Starea de plăcere sau neplăcere (foame) a fost reprodusă în laborator la animale prin tehnica de autostimulare cu ajutorul electrozilor implantaţi în diferite zone ale creierului.

Astfel, stimularea hipotalamusului median determină starea de răsplată-recompensă (*„reward"*), în timp ce în stimularea hipotalamusului lateral se obţine starea de suferinţă-pedepsire (*„negative-reward"*).

Ambele stări sunt manifestări funcţionale emoţionale sau de expresie, al căror substrat nervos este reprezentat în mare parte de sistemul limbic (rinencefal) în strânsă legătură cu hipotalamusul şi talamusul, la care sosesc aferenţele senzoriale specifice (circuitul Papez).

Dacă girusul cinguli şi cornul Ammon (hipocamp) asigură interfaţa sistem limbic-hipotalamus, în ceea ce priveşte coloritul afectivo-emoţional al comportamentului alimentar, aceleaşi structuri limbice împreună cu alte formaţiuni ale rinencefalului (nucleul accumbens, amigdala) realizează interfaţa cu manifestările motorii ale acestui comportament.

Neuronii de proiecţie corticală ai analizatorului vizual potenţaţi de locus coeruleus sunt legaţi prin fibre de asociaţie de cortextul infratemporal, de la care pleacă fibre spre amigdală, iar de aici spre cortexul frontal, hipotalamus şi, îndeosebi, la nucleul accumbens. Din nucleul accumbens, proiecţiile fac legătura cu hipotalamusul lateral, substanţa neagră şi aria tegmentală ventrală şi retur, creând unele circuite închise şi, de asemenea, cu partea ventrală a globus pallidus din corpul striat, care face parte din sistemul motor extrapiramidal.

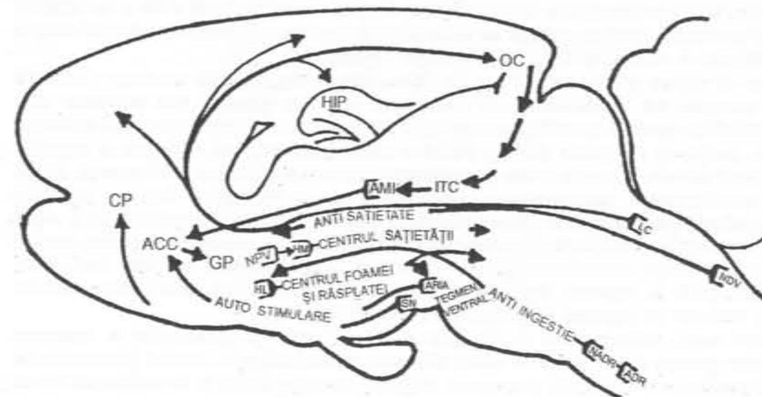


Fig. 20.18. Reprezentarea schematică a unor regiuni, căi şi funcţii implicate în comportamentul alimentar la şobolan. HIP, hipotalamusul. CP, cortexul parietal. OC, cortexul optic. ACC, nucleul accumbens. GP, globus pallidus. AMI, amigdala. ITC, cortexul infratemporal. LC, locus coeruleus. NPV, nucleul paraventricular. NDV, nucleul dorsal al vagului. SN, substanţa nigra. HL, hipotalamusul lateral. HM, hipotalamusul median. NADR, noradrenalina. ADR, adrenalina.

Alături de corpii striaţi, un rol important în manifestările motorii alimentare îl joacă nucleul ventral anterior talamic, de asemenea componentă a sistemului extrapiramidal.

Există dovezi (Mogenson, 1980) privind rolul dopaminei din accumbens în facilitarea scurgerii informaţiilor senzoriale din sistemul limbic spre globus pallidus, care activează căi talamice ascendente şi motorii extrapiramidale, potenţând arcuri senzorio-motorii ce orientează mental şi comportamental animalul spre răsplata alimentară. La aceasta se adaugă sistemul ascendent dopaminergic din substanţa neagră spre caudat-putamen, ce iniţiază activitatea şi orientarea animalului spre aliment (fig. 20.18).

Vederea unui aliment preferat determină alertarea cortexului vizual şi codificarea formei acestuia de către cortexul infratemporal; amigdala codifică principalele calităţi ale alimentului, hipocampul îl localizează în spaţiu şi memorie, iar cortexul frontal determină selecţia bazată pe activitatea de integrare a tuturor acestor date efectuate de către celulele neuronale corticale stimulate.

Decizia de a acţiona este probabil trimisă de nucleul dorsal caudat, ce declanşează un program motor specific (dacă dopamina este abundentă), şi de caudat ventral şi accumbens pentru desăvârşirea până la capăt a programului generator de plăcere (succesul acţiunii). Sistemul dopaminic nigro-striat este necesar, de asemenea, pentru alimentare, distrugerea sa făcând parte din sindromul de inaniţie hipotalamic.

Lipsa dopaminei în nucleul caudat şi putamen determină tulburări ale acţiunilor motorii şi comportamental-alimentare (afagie, indiferenţă senzorială) sau indiferenţă faţă de răsplată (lipsa dopaminei în accumbens). În schimb, conţinutul crescut de dopamină în caudat-putamen poate potenţa circuite motorii activatoare inutile (comportamente compulsive stereotipe).

Stimularea eliberării dopaminei din accumbens (de exemplu, cu amfetamină sau electrozi implantaţi) determină saţietate, anorexie sau, respectiv, autostimulare excesivă pentru obţinerea şi menţinerea stării de răsplată, în timp ce administrarea prin injectare intrahipotalamico-laterală dă hiperfagie şi obezitate.

De fapt, este cunoscut că sistemul dopaminergic intervine în toate tipurile de comportament prin autostimulare, dopamina din accumbens fiind în acest sens o zonă de mediaţie importantă.

Legat de sistemul dopaminergic limbic, este acum explicabil de ce neurotensina constituie un peptid tip „răsplată", punându-se în evidenţă receptori de neurotensina pe neuronii dopaminergici (Palacios, 1981).

O altă structură rinencefalică implicată în comportamentul alimentar este amigdala. Participarea acesteia a fost dovedită, în afară de implicarea ei în circuitele limbico-motorii menţionate, şi prin leziuni

ale nucleilor amigdalieni. Distrugerea lor determină hiperfagie moderată, totuşi, spre deosebire de animalele cu leziuni hipotalamice ventro-mediane, cele la care s-a lăsat amigdala se alimentează chiar şi cu alimente alterate. Ele prezintă omnifagie, pierd capacitatea de diferenţiere şi selecţie a alimentelor, mâncând orice li se oferă, ceea ce trădează un mecanism diferit de hiperfagia hipotalamică.

În afara datelor de reglare prezentate mai sus, în ultimul timp a fost dovedită existenţa a două căi secundare, teoretic necesare, dar nu suficiente, ce controlează motivaţia ingestiei prin integrarea unor semnale interne (plenitudinea gastrică, gustul) şi care participă la „construirea" comportamentului alimentar. Astfel, se descrie, în paralel cu activitatea dualistă clasică a centrilor hipotalamici ai foamei şi saţietăţii, existenţa a două căi modulatoare, şi anume o cale a antisaţietăţii şi o cale a antiingestiei (Grossman, 1960). Calea antisaţietăţii, noradrenergică, este reprezentată prin fibre ce pleacă din nucleul dorsal al vagului şi ajung la nucleul hipotalamic paraventricular din hipotalamusul anterior, descărcarea noradrenalinică având rol inhibitor asupra acestuia. Calea antiingestiei (adrenergică, noradrenergică şi dopaminergică) este formată din fibre ce pleacă din neuroni catecolaminergici ai etajelor nervoase inferioare pe calea fasciculelor adrenergice ascendente până în regiunea perifornicală a hipotalamusului lateral, descărcarea aminelor respective având rol inhibitor pe regiunea respectivă (vezi fig. 20.13).

Conform acestei teorii, administrarea de alimente în tubul digestiv al şobolanului ar determina saţietate, prin impulsuri gastrice şi intestinale ce inhibă eliberarea noradrenalinei în nucleul paraventricular (dezinhibarea intrahipotalamică a saţietăţii), şi creşterea eliberării catecolaminelor în hipotalamusul lateral (inhibarea centrului foamei). În acest mod, deficitul în biosinteza catecolaminelor pe căile ascendente adrenergice din hipotalamusul lateral poate fi unul din factorii determinanţi ai obezităţii la om.

În afara monoaminelor biogene, în reglarea neurochimică a comportamentului alimentar s-a evidenţiat participarea peptidelor opioide.

Peptidele opioide hipotalamice participă la iniţierea ingestiei de alimente, fapt semnalat de Guidotti (1977), care a arătat cum consumul de alimente este stimulat de administrarea de beta-endorfină sau neorfină în nucleul paraventricular. Margules (1978) evidenţiază că obezitatea este asociată cu niveluri înalte de beta-endorfine. Creşterea beta-endorfinelor hipofizare la şobolani cu obezitate genetică ar determina ingestia de alimente prin mecanism central şi periferic. Mecanismul central hipotalamic opiat ar fi implicat în motivaţia comportamentului alimentar şi s-ar explica prin activarea transserotoninergică şi transgabaergică a receptorilor diazepinici ce stimulează ingestia de hrană. Mecanismul periferic stimulează hiperinsulinemia şi, secundar, creşterea ingestiei de alimente asociată cu inhibarea saţietăţii.

Obezitatea determinată de stres, ce conţine şi o importantă componentă dopaminergică nigro-striată, ar putea fi explicată prin niveluri cronice ridicate de peptide opioide, ce induc stimularea ingestiei de alimente.

O serie de peptide neopioide din clasa hormonilor digestivi prezenţi atât în intestin, cât şi în creier acţionează în controlul ingestiei. Colecistokinina, de origine periferică, facilitează digestia grăsimilor favorizând creşterea nivelului seric al acestora, cu rol în inducerea saţietăţii. Vagotomia subdiafragmatică blochează efectul de saţietate produs de colecistokinină. Un rol similar de inhibare a ingestiei i s-a descris şi colecistokininei din nucleul paraventricular hipotalamic.

În acelaşi timp, CCK prezintă în balans şi efecte opuse, fiind unul din factorii activi ai secreţiei de insulină *(insulin releasing factor)*.

Neurotensina eliberată de mucoasa duodenală, care creşte rata digestiei grăsimilor prin favorizarea unui peristaltism lent, cât şi cea cerebrală, prin inhibarea eliberării de noradrenalină în nucleul paraventricular, au acţiuni de reducere a ingestiei de alimente. Un rol similar i s-a descris bombezinei în hipotalamusul lateral şi serotoninei din hipotalamusul ventro-median.

Scăderea *turnover*-ului acestor peptide digestive de origine cerebrală s-a dovedit că determină dezinhibarea neurochimică a ingestiei, asemănătoare cu cea obţinută prin lezarea nucleilor ventro-mediani şi paraventricular.

Se discută chiar posibilitatea existenţei de neurotransmiţători specifici implicaţi în orientarea şi alegerea alimentelor în funcţie de preferinţe (alimente dulci, grase, acre, sărate etc.).

Dintre alţi factori care contribuie la reglarea aportului, menţionăm acţiunea dinamic-specifică a alimentelor, deshidratarea celulară şi secreţia gastrică care favorizează saţietatea.

Distensia tractului gastro-intestinal inhibă ingestia de alimente, în timp ce contracţiile o stimulează (fig. 20.19). Mecanismele reflexe digestive participă la realizarea ritmului de alimentare.



Fig. 20.19. Factorii trecerii de la apetit la saţietate.

În anumite condiţii, mecanismele termoreglatoare pot afecta ingestia de hrană independent de rezervele energetice de care dispune organismul, constatându-se existenţa unei corelaţii negative între temperatura ambiantă şi ingestia de hrană. Creşterea temperaturii nucleilor ventro-mediani hipotalamici activează centrii saţietăţii, iar răcirea hipotalamusului la un animal sătul este urmată de ingestia alimentelor.

La om, factorii culturali, de ambianţă, experienţele personale trecute, mai ales cele legate de văz, gust şi miros, au influenţă asupra ingerării hranei.

20.9.2. MECANISMUL DE LUNGĂ DURATĂ AL REGLĂRII APORTULUI ALIMENTAR

Efectul net şi sumat al tuturor mecanismelor ce reglează comportamentul alimentar la omul normal se reflectă în echilibrul dintre consumul de alimente şi cantitatea de energie cheltuită, având ca rezultat menţinerea constantă a greutăţii corporale. Un interes crescând se acordă în ultima vreme leptinei, ca hormon al saţietăţii (vezi capitolul 14, Hormoni locali).

Nu întotdeauna această corelaţie este directă şi imediată. Animalele care au câştigat în greutate prin alimentare forţată vor mânca apoi mai puţin, până ce greutatea le revine la normal.

Animalele supuse inaniţiei îşi cresc cantitatea de alimente ingerată după încheierea perioadei restrictive, până ce ajung la greutatea corporală normală. În timpul sarcinii şi după eforturi, consumul alimentar este crescut. Toate aceste aspecte fac parte din reglarea aportului alimentar de lungă durată, care este în mare parte necunoscută.

Dacă ingestia de glucide este strâns legată de mecanismul de scurtă durată a aportului, mecanismul de lungă durată pare corelat cu ingestia de lipide.

S-a constatat că excesul de acizi graşi neesterificaţi în plasmă scade ingestia de alimente, în timp ce deficitul o creşte. S-au evidenţiat, de asemenea, liporeceptori hipotalamici sensibili la variaţiile nivelului de acizi graşi serici, a căror totalitate este cuplată cu funcţia principală a nucleului ventro-median de a stabiliza depozitele de grăsime ale organismului, alcătuind un veritabil mecanism de tip lipostat (ponderostat), ce ar juca un rol principal în reglarea de lungă durată a aportului alimentar.

Depozitele lipidice acumulate în organism determină eliberarea de hormoni tisulari specifici (chalone adipocitare), care inhibă proliferarea celulară. Perturbări ale ponderostatului deplasează balanţa greutăţii corporale, fie spre creştere excesivă (obezitate), fie spre mobilizare excesivă (caşectizare).

Există, de asemenea, dovezi în favoarea existenţei unei relaţii între aminoacizii serici şi apetit. Creşterea acestora reduce consumul de glucoză (însă efectul nu este atât de puternic ca al glucozei) şi inhibă ingestia de alimente, iar reducerea lor sub valorile normale, din contră, stimulează alimentarea.

Reglarea de lungă durată se realizează prin fenomene lente de aport şi consum sau depozitare, în prezent acumulându-se date ce arată că rezervele grase ale organismului sunt sensibile şi ele, atât la semnale nervoase cât şi umorale plecate din creier. Leptina secretată de adipocitele albe inhibă apetitul şi ingestia de alimente, fiind considerată hormonul saţietăţii. Grelina gastrică şi orexina (hipocretina) hipotalamică, dimpotrivă, stimulează apetitul în consumul de alimente.

20.9.3. REGLAREA INGESTIEI DE LICHIDE

Individul normal pierde zilnic 1 900–2 500 cm^3 apă, cantitate care este înlocuită printr-un consum corespunzător de lichide. Acest consum este reglat, ca și în cazul ingestiei de alimente, pe cale dublă, nervoasă și umorală, cu participarea senzației de sete, care se manifestă prin dorința conștientă de a ingera apă.

Senzația de sete se deosebește de cea de foame prin faptul că informația subiectivă de sete dă indicații numai de ordin cantitativ și nu calitativ. De asemenea, setea nu se calmează decât dacă se ingeră lichide, spre deosebire de foame, care se potolește după trecerea orei de masă.

În condițiile privării de lichide, setea devine intensă și se însoțește progresiv de neliniște, teamă și delir.

Rezistența la sete este dependentă de temperatura mediului și suprafața corporală. La suprafețe corporale mai mari, în raport cu greutatea corporală, cum este cazul copiilor mici, rezistența la deshidratare este mai mică și poate prezenta aspecte grave. Balanța hidrică a organismului este reprezentată de raportul dintre eliminarea de apă pe căile: urinară, pulmonară, cutanată și intestinală, pe de o parte, și de înlocuirea acesteia prin ingestie, pe de altă parte. Alături de ingestie mai trebuie adăugată și cantitatea de 300–400 ml/24 de ore de apă provenită din sursă endogenă.

Apariția senzației de sete este determinată de:
- deshidratarea extra- și intracelulară, cauzată de pierderea de lichide și hiperosmoză, în general;
- scăderea debitului cardiac și a masei sanguine, în caz de hemoragie, insuficiență cardiacă acută etc.

Centrul setei se află în hipotalamusul anterior, latero-caudal față de nucleul supraoptic (fig. 20.20). Stimularea cu electrozi a acestei zone determină ingestia de apă sau alte lichide direct proporțional cu timpul de menținere a stimulului.

Leziunile centrului setei determină diminuarea sau abolirea senzației de sete (adipsia) și a consumului de lichide.

Centrii setei se suprapun parțial cu zona din hipotalamus care elaborează ADH, ceea ce face ca excitarea acestora să determine și hipersecreția hormonului antidiuretic, mărind reținerea apei în organism de către rinichi.

Stimularea centrului setei se face pe două căi independente, una determinată de hipertonia osmotică a lichidelor organismului și cealaltă, de scăderea volumului lichidelor extracelulare (hipovolemie).

Hipertonia osmotică. Injectarea de soluții hipertone de NaCl în centrul setei produce polidipsie intensă, care poate ajunge chiar până la intoxicația cu apă, ceea ce sugerează existența unor osmoreceptori hipotalamici. Aceștia sunt celule sensibile la creșterea presiunii osmotice a lichidelor organismului și a căror rată crescută de impulsuri va stimula centrul hipotalamic ce inițiază setea și băutul.

Deși există părerea conform căreia consumul de lichide este reglat de osmolaritatea plasmei în aceeași manieră ca și vasopresina (vezi capitolul Glande endocrine) s-a reușit, totuși, să se obțină prin stimulări diferențiate separarea senzației de sete de reducerea diurezei apoase.

O consecință importantă a hipertoniei lichidului extracelular este deshidratarea intracelulară, care contribuie, de asemenea, fundamental la necesitatea ingerării de lichide, setea de natură hiperosmotică mai fiind denumită și sete intracelulară. Deshidratarea celulară este percepută nu numai de osmoreceptorii

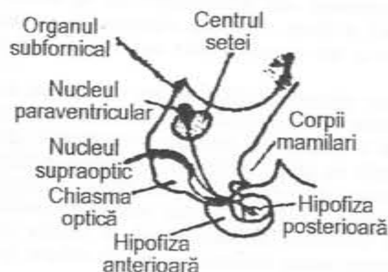


Fig. 20.20. Ariile hipotalamice implicate în reglarea aportului de apă.

hipotalamici, ci și de cei de la nivelul mucoasei buco-faringiene, sub formă de uscăciune a gurii, care, obișnuit, este asociată cu senzația de sete. Stimulii buco-faringieni sunt considerați a fi declanșatori ai comportamentului adecvat ingestiei de lichide, participând la acesta prin aferențele glosofaringiene și vagale ce vor activa în final centrul setei.

Centrii hipotalamici primesc informații și de la chemoreceptorii carotidieni, dovadă fiind culegerea de biopotențiale din centrii setei în cazul injectării de soluții hipertonice în carotidă.

Hipovolemia. Scăderea volumului de lichid extracelular stimulează centrul setei pe cale independentă de cea care mediază setea ca răspuns la hiperosmolaritatea plasmei. Astfel, hemoragia determină creșterea consumului de lichide, chiar dacă osmolaritatea plasmei nu este modificată.

Efectul depleției lichidelor extracelulare asupra setei este mediat de sistemul renină-angiotensină. Acesta face legătura între aportul hidric și controlul renal atât al volumului lichidului extracelular, cât și al reabsorbției de Na^+, angiotensina fiind cunoscută ca stimulatoare a secreției de aldosteron.

Angiotensina II, atât cea endogenă, cât și cea exogenă acționează asupra organului subfornical, ce reprezintă o arie receptoare diencefalică specializată pentru stimularea centrului setei.

Angiotensina acționează, de asemenea, și asupra organum vasculosum al ariei terminale, cu același efect. Ambele zone sunt organe circumventriculare, neurohemale, situate în afara barierei hemato-encefalice și dotate cu o înaltă permeabilitate, datorită prezenței de capilare fenestrate, prin intermediul cărora neurosecrețiile pătrund în circulație.

Legătura dintre organul subfornical și centrul setei este probabil colinergică.

Blocanții angiotensinei nu determină abolirea completă a setei ca răspuns la hipovolemie, ceea ce dovedește că baroreceptorii din cord și vase sunt, de asemenea, implicați.

Echilibrul hidric este dependent, în esență, de excreția urinară și ingestia de apă, având în vedere că pierderea de lichide prin evaporare și materii fecale este mai puțin reglabilă. Marile deficite hidroelectrolitice sunt numai parțial restabilite pe cale renală, ingestia de apă cauzată de sete intervenind ca ultim mecanism compensator.

Senzația de sete dispare în leziunile diencefalice, dar și în stări de alterare a conștienței sau de depresie, în care subiecții își stopează alimentarea cu apă, ceea ce dovedește și implicarea altor factori în comportamentul setei, cum ar fi cei psihologici. Și în aceste cazuri, dacă nu se iau măsuri de restabilire a echilibrului, se ajunge la deshidratare.

O problemă interesantă de control este cea a stopării spontane a ingestiei de lichide la limita necesității.

Unele animale, ca pisica, câinele, cămila, în condiții de deshidratare beau exact cât au nevoie pentru a-și completa deficitul. Oprirea băutului înaintea absorbției, când plasma este încă hipertonică, presupune existența unui sistem de contorizare faringian și/sau gastro-intestinal, pentru care există dovezi că ar fi prezent și la om.

Oprirea băutului se face prin inhibiție reflexă a centrului setei, atât prin stimuli buco-faringo-esofagieni (animalele cu fistulă esofagiană prezintă o dispariție a setei, ce durează 15 minute), cât și prin stimuli gastrici, generați de destinderea stomacului, cu efect de durată mai mare (mecanism dovedit prin experimente cu balon intragastric).

În concluzie, homeostazia hidrică a organismului este menținută datorită intervenției unor mecanisme neuro-umorale complexe, în care stimulul „princeps" al senzației de sete rămâne deshidratarea neuronilor din centrul setei, asociată cu creșterea nivelului de activitate a osmoreceptorilor centrali și periferici, hipotalamusul constituind o zonă de reglare atât a aportului, cât și a eliminărilor lichidiene.

20.10. BAZELE NEUROFIZIOLOGICE ALE DURERII

Durerea este un fenomen perceptiv complex, polimorf și multidimensional, ce asociază manifestări senzitive cu reacții somatice, vegetative, endocrine și psiho-afective de suferință, rezultate din însumarea unor stimuli de natură variată, mediați ascendent prin neurostructuri specifice și nespecifice la niveluri cerebrale diferite, analitice și integrative.

Sensibilitatea dureroasă generează un şir de manifestări individuale ce se constituie într-un act comportamental complex, ca prieten sau duşman al stării de sănătate, în funcţie de intensitatea şi durata excitantului nociceptiv.

În primul caz, durerea-simptom îndeplineşte rolul unui adevărat sistem de alarmă al organismului, care permite acestuia să ia cele mai adecvate măsuri de protecţie şi îndepărtare a stimulului algogen; în cel de al doilea, durerea poate deveni, prin acutizare sau cronicizare, unul din factorii importanţi de solicitare neuro-endocrino-metabolică, mergând până la epuizare şi generând alterări tisulare şi umorale.

Devenind în final conştientizată, durerea rămâne şi azi o manifestare dificil de cuantificat, îndeosebi datorită antrenării unei importante componente afective cu un înalt grad de subiectivitate.

În schimb, reacţiile somatice şi vegetative reflexe, ca fenomene cvasinormale însoţitoare şi de apărare, au fost obiectivizate cu metode şi tehnici din ce în ce mai adecvate.

Substratul material al sensibilităţii dureroase cuprinde structuri neuroanatomice şi factori neuro-chimici, ce realizează mecanismul de producere, de mediere şi de modulare al acesteia la diferite niveluri, atât ascendente, cât şi descendente, la care se adaugă influenţe educaţionale, socio-culturale, motivaţionale şi mnezice.

20.10.1. TIPURI DE DURERE

Deşi greu de clasificat, manifestările percepţiei dureroase pot fi împărţite anatomo-fiziologic în două categorii principale: durerea primară şi durerea secundară.

a) *Durerea primară* este prezentă la suprafaţa corpului, bine localizată, cu caracter acut şi percepere rapidă; apare la 0,1 secunde din momentul aplicării stimulului şi durează atât timp cât durează stimulul.

Acest tip de durere este numai de origine tegumentară şi se însoţeşte de un reflex de flexiune ca reacţie de apărare. Durerea descrisă apare ca o senzaţie de înţepătură, este rapidă, ascuţită, fiind determinată de lezarea pielii cu obiecte ascuţite, tăioase sau de acţiunea curentului electric.

b) *Durerea secundară* are caracter lent, cronic şi este îndeosebi profundă; posibilitatea de localizare este mai slabă comparativ cu durerea primară, fiind difuză, sub formă de arsură şi persistând după încetarea acţiunii stimulului. Ca efect asociat, prezintă o contracţie musculară reflexă şi apare rar în leziunile pielii, dar frecvent la cele ale ţesuturilor profunde (viscere, muşchi, vase de sânge, tendoane, fascii, articulaţii şi periost), cu distribuţie nervoasă frecvent pluriradiculară.

Durerea primară (acută) este condusă prin fibre nervoase A-delta mielinice, în timp ce durerea secundară (lentă) este rezultatul stimulării fibrelor C amielinice.

20.10.2. STRUCTURILE NEUROANATOMICE ALE DURERII

20.10.2.1. Stimuli algogeni, suprafeţe receptoare

În drumul său de la excitaţie nociceptivă la senzaţie şi percepţie, sensibilităţii dureroase i se descriu trei trepte ce sunt parcurse în următoarea ordine:

- suprafaţa nociceptivă, la nivelul căreia stimulul dureros determină apariţia influxului nervos;
- căi şi relee sinaptice;
- structuri nervoase centrale de integrare a informaţiilor nociceptive şi de elaborare a senzaţiei de durere. Reacţia organismului la durere este cel puţin triplă: motorie, reflexă vegetativă (tahicardie, hiperpnee, hipotensiune, sudoraţie) şi psihică.

Principalii stimuli algogeni din a căror acţiune multimodală rezultă manifestarea dureroasă sunt mecanici, termici şi chimici.

Pentru a produce durerea, aceştia trebuie să aibă o intensitate supraliminară, ei putând acţiona separat sau simultan (îndeosebi în durerea patologică).

Stimulii mecanici sunt variaţi şi pot influenţa suprafaţa receptoare a organismului prin presiune, vibraţie, înţepătură, distensia sau tracţiunea organelor interne etc.

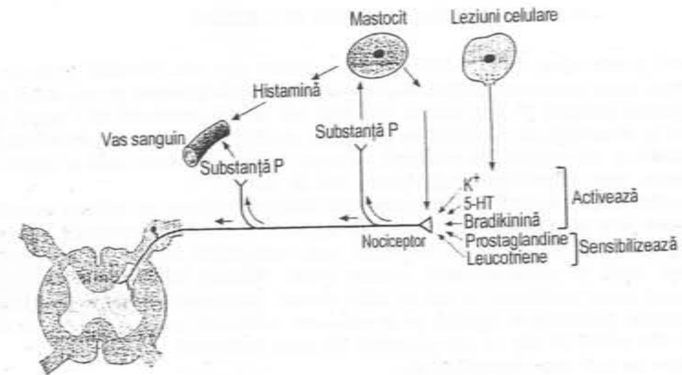


Fig. 20.21. Mediaţia chimică algogenă periferică.

Stimulii termici determină o senzaţie dureroasă când temperatura radiată ajunge la 45°, fiind necesară o cantitate de energie calorică de aproximativ 2 000 de ori mai mare decât cea necesară producerii senzaţiei termice obişnuite. Între atingerea pragului dureros şi intensitatea maximă suportabilă au fost stabilite 21 de grade, unitatea de măsură fiind dolul (diferenţa perceptibilă între două grade).

Stimulii chimici nociceptivi sunt reprezentaţi de unele amine biogene (histamina, serotonina, acetilcolina), de substanţe făcând parte din grupul peptidelor (bradikinina, substanţa P) şi al prostaglandinelor, de ionii H^+, K^+, de ionii metalici, de hipoxie (fig. 20.21).

Stimulii chimici intervin îndeosebi în cazul durerii ce însoţeşte fenomenele inflamatoare tisulare.

Unii din stimulii chemonociceptivi pot interveni, în afara rolului lor de producere a durerii, şi în medierea acesteia.

Bradikininele eliberate de către lizozomii celulari sunt principalii stimuli chimici algogeni şi sunt capabile să scadă pragul de durere atât pentru chemoreceptori, cât şi pentru mecanoreceptori, crescând sensibilitatea dureroasă.

Histamina produce o durere de scurtă durată, iar acetilcolina determină senzaţia dureroasă numai dacă este potenţată de histamină.

Substanţa P, prostaglandinele şi prostaciclinele în cantităţi mici au rol excitator asupra algoreceptorilor, dar, în acelaşi timp, sunt şi importante substanţe mediatoare ale senzaţiei dureroase.

Receptorii pentru durere (algoreceptori sau, în înţeles mai extins, nociceptori) reprezintă segmentul terminal al dendritelor amielinice şi mielinice ale neuronilor senzitivi care iau parte la alcătuirea unui nerv cutanat şi au un prag de excitabilitate foarte ridicat.

La nivelul pielii şi al structurilor profunde, aceste terminaţii sunt neîncapsulate (de tip Merkel şi Ruffini), încapsulate (de tip Meissner, Krause şi Vater-Pacini) şi libere. Terminaţii algoreceptive se găsesc şi la nivelul muşchilor şi în pereţii viscerelor, prezentându-se sub formă de fibre amielinice arborizate, alcătuind plexuri.

Problema existenţei receptorilor algogeni şi a fibrelor aferente specifice pentru durere este, încă, controversată. Clasic, se admite că receptorii periferici adecvat stimulaţi induc răspunsuri adecvate pentru tact, temperatură, presiune şi durere, aceasta din urmă fiind în mod special corelată cu terminaţiile libere. Dificultăţile sunt legate de faptul că de la receptori stimulii nu pleacă izolaţi, ci sub formă codificată (pachete de potenţiale de acţiune), ca apoi, la niveluri ulterioare, să fie decodificaţi, analizaţi şi integraţi ca senzaţii de diferite tipuri, inclusiv de durere. Pe de altă parte, până la realizarea percepţiei dureroase, intervin frecvente mecanisme mediatoare şi modulatoare insuficient cunoscute, care, la diferite etape extranevraxiale şi intranevraxiale, exercită acţiuni modificatoare asupra excitaţiei primare de diferite tipuri.

Clasic, se descriu două tipuri de receptori cutanaţi pentru durere: algoreceptori mecanici şi algoreceptori termici.

Algoreceptorii mecanici sunt reprezentaţi de terminaţii nervoase amielinice din imediata apropiere a membranei bazale a pielii, fiind stimulaţi de excitanţi de presiune mare.

Algoreceptorii termici sau receptorii polimodali sunt constituiţi tot din terminaţii ale fibrelor amielinice, care corespund atât la excitanţi de presiune puternică, cât şi la variaţii mari de temperatură. Au un câmp receptor mai mic decât al celor mecanici şi îşi cresc sensibilitatea dacă pielea a fost încălzită în prealabil.

Pragul de durere reprezintă, după Beecher (1957), prima senzaţie dureroasă abia perceptibilă provocată de un stimul minim şi pe care un individ prevenit o poate semnaliza verbal. Pragul poate fi cuantificat prin cea mai scăzută intensitate a stimulului care evocă durerea. Variaţiile individuale ale pragului sensibilităţii dureroase sunt mari, de la hiperreactivitate până la indiferentism congenital, fiind unul din criteriile de apreciere a comportamentului faţă de durere.

În contrast cu capacitatea de adaptare a celor mai mulţi receptori senzoriali, receptorii sensibili la durere nu se adaptează.

Dimpotrivă chiar, pragul de excitaţie a fibrelor ce conduc durerea scade progresiv, receptorii devenind mai activi în timp, această creştere a sensibilităţii la durere numindu-se hiperalgie. Lipsa adaptării la durere constituie un important factor de alarmă şi protecţie, în acelaşi timp, faţă de eventualele lezări ale organismului din cursul acţiunii stimulilor cauzatori de durere.

20.10.2.2. Medierea extranevraxială a durerii

De la receptorii periferici la structurile centrale, durerea este mediată prin fibrele mielinizate A-gamma şi A-delta, care intranevraxial constituie tractul spino-talamic („tractul durerii") şi, de asemenea, de fibrele de tip C nemielinizate.

Fibrele delta mediază îndeosebi „durerea primară" exclusiv tegumentară, ce are ca prototip senzaţia bine localizată de înţepătură scurtă, în timp ce fibrele C conduc impulsurile responsabile de apariţia durerii „secundare", intensă şi difuză, resimţită atât tegumentar, cât şi de structurile profunde.

În cadrul categoriei C s-a descris existenţa unor fibre care pot fi activate polimodal (mecanic, termic, chimic), ele prezentând şi fenomenul de sensibilizare.

Fibrele cu un diametru mai mare decât grupul A-gamma şi A-delta (respectiv A-alfa, A-beta) nu ar media durere, ci numai senzaţii proprioceptive şi tactile.

O altă cale extranevraxială de mediere a durerii este cea a rădăcinilor ventrale, care, pe lângă fibrele eferente care inervează musculatura, conţine şi fibre aferente ce se integrează căilor algoconducătoare. Originea lor se află în fibrele musculare şi conduc durerea de tip „mialgic".

Suprafaţa tegumentară a organismului este împărţită, din punct de vedere al sensibilităţii dureroase, în zone relativ bine delimitate, numite dermatoame. Fiecărui dermatom îi corespunde un anumit grup de fibre aferente algoconducătoare ce penetrează în coarnele posterioare de-a lungul măduvei pe calea nervilor rahidieni.

Această corespondenţă este mai bine sistematizată la nivelul trunchiului şi mai puţin la nivelul membrelor.

Aferenţele care mediază durerea viscerală ca şi pe cea din structurile somatice profunde şi vase sunt reprezentate de fibre din grupul C, care împrumută calea fibrelor vegetative şi pătrund în măduvă odată cu fibrele rădăcinii posterioare prin intermediul ramurii comunicante albe, având protoneuronul în ganglionul spinal.

20.10.2.3. Medierea intranevraxială a durerii

Influxul nervos iniţiat de stimulii algogeni este vehiculat de către fibrele A-delta şi C la diferite niveluri medulare, trunchi cerebral, etaj mezencefalo-diencefalic, talamic şi cortical.

Medierea durerii la nivel medular. Axonii neuronilor senzitivi din ganglionul spinal fac sinapsă cu „neuronii de releu" din structurile 1, 2 şi 5 Rexed ale cornului posterior medular.

Neuronii din zona marginală (stratul I Rexed) răspund exclusiv la stimuli nociceptivi. Unii neuroni din această zonă sunt activaţi numai de stimuli mecanici de intensitate mare vehiculaţi la fibre A-delta, în timp ce alţii sunt activaţi de stimuli nociceptivi polimodali (mecanici, termici, chimici) conduşi de la periferie de fibre A-delta şi C. Neuronii excitabili specific nociceptivi există şi mai profund în stratul 2 Rexed (fig. 20.22).

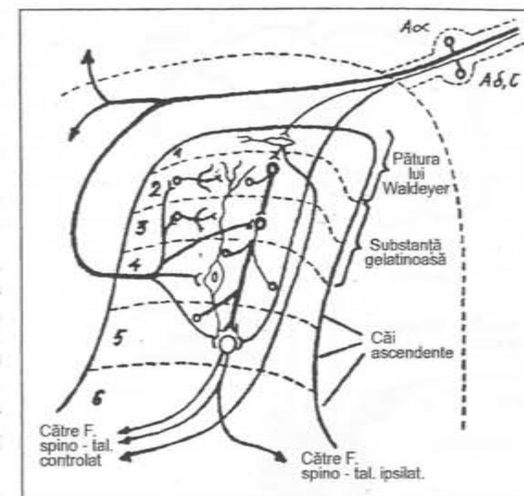


Fig. 20.22. Proiecţii aferente primare pe cornul posterior (după Mamo, 1976).

În stratul 5 şi în vecinătatea sa se găsesc neuroni care sunt activaţi atât de stimuli nociceptivi care ajung aici pe calea fibrelor A-delta şi C, cât şi de stimuli tactili vehiculaţi de fibre A-alfa; tot aici sosesc pe calea fibrelor subţiri şi mesaje viscerale. Întrucât spre acelaşi neuron din această zonă converg impulsuri cutanate şi viscerale, aceşti neuroni sunt denumiţi şi „celule convergente" şi ar explica „durerea proiectată".

Axonii neuronilor din straturile 1, 2 şi 5 se proiectează la diferite niveluri, alcătuind circuitele morfo-funcţionale ale durerii.

Capacitatea de răspuns a acestor neuroni este direct proporţională cu intensitatea stimulilor algogeni (mecanici, termici, chimici).

Căile şi ariile de proiecţie ale durerii. Fibrele cu origine în neuronii din substanţa gelatinoasă Rolando, situaţi în cea mai mare parte în straturile 1 şi 5 Rexed, se încrucişează la nivelul comisurii anterioare şi trec în cadranul antero-lateral al substanţei albe. Aici se formează calea spino-talamică (neo-spino-talamică) şi cea spino-reticulată (paleo-spino-talamică) (fig. 20.23).

Calea spino-talamică se termină în talamus, în cea mai mare parte la nivelul complexului ventro-bazal (nucleul ventro-caudal parvocelular) şi, de asemenea, în grupul nuclear posterior (nucleul magnocelular al corpului geniculat medial), nucleul central lateral, nucleul parafascicular şi, posibil, în nucleul centrum median, nucleul reticular şi nucleul ventro-lateral.

La rândul lui, nucleul ventro-caudal parvocelular proiectează în aria corticală 36 din girusul postcentral, unde iau naştere senzaţiile protopatice în care durerea ocupă partea esenţială.

Din fasciculul spino-talamic se desprind colaterale care realizează conexiuni cu substanţa reticulată a trunchiului cerebral, responsabile de manifestările respiratorii şi circulatorii din cursul durerii, şi cu nucleii serotoninergici ai rafelui, implicaţi în reacţia de trezire şi orientare din timpul durerii.

Calea spino-reticulată cu traseu multineuronal, polisinaptic, realizează conexiuni cu substanţa reticulată bulbară (nucleul magnocelular), pontină şi mezencefalică, de la care pleacă importante eferenţe în nucleii sistemului de proiecţie difuză ai talamusului, îndeosebi în nucleul limitant şi nucleii intralaminari. La rândul lor, aceşti nuclei proiectează în putamen şi mai ales pallidum, fiind responsabili de durerea trăită.

La aceste căi se mai adaugă tractul spino-cervico-talamic, reprezentat de axonii altor neuroni din stratul 5 medular Rexed, care ajung în nucleul cervical lateral, după care se încrucişează şi proiectează în talamus.

Dovezile experimentale din ultimul deceniu par să demonstreze implicarea în transmiterea durerii şi a tractului spino-talamic ventral (cunoscut ca vehiculator de senzaţii tactile), cu neuroni de origine în straturile 1, 4, 5 şi 6 Rexed, proiecţia fibrelor algoconducătoare făcându-se în nucleul cuneiform mezencefalic.

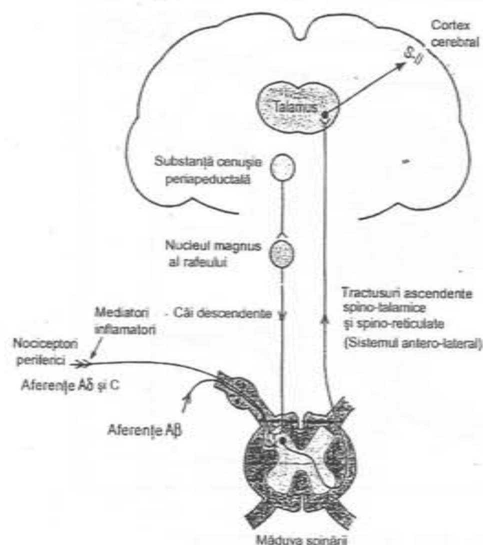


Fig. 20.23. Căile sensibilităţii dureroase.

20.10.3. MODULAREA DURERII

În prezent este stabilit că asupra mesajelor dureroase ascendente acţionează o serie de mecanisme complexe, cu rol în controlul şi modularea vehiculării stimulilor nociceptivi.

În acest sens, s-a sugerat ideea că durerea ar putea fi mai degrabă rezultatul pierderilor capacităţilor modulatoare (îndeosebi inhibitoare), decât al unor procese de stimulare propriu-zisă.

Controlul durerii se exercită încă de la nivel medular, fiind cunoscut faptul că activitatea fibrelor A-alfa (groase) blochează aici transmisia impulsurilor nociceptive vehiculate de fibrele A-delta şi C (subţiri).

Dintre teoriile care încearcă să explice acest mecanism se detaşează cea a „controlului de poartă", propusă de Melzack şi Wall (1968), care se bazează pe fenomenul de inhibiţie presinaptică *(Gate Control Theory)*.

Potrivit acestei teorii, la nivelul cornului medular posterior există un mecanism care acţionează ca o „poartă" capabilă să permită o creştere sau o scădere a impulsurilor purtate de către rădăcinile dorsale. Astfel, neuronii I din substanţa gelatinoasă (SG) ar modula activitatea neuronilor „în T" prin acţiunea inhibitoare asupra acestora (fig. 20.24).

Acţiunea inhibitoare presinaptică a neuronilor I se datorează activării lor prin aferenţele A-alfa şi A-beta (fibre groase cu conducere rapidă). În cazul în care frecvenţa impulsurilor creşte în aferenţele A-delta şi C (fibre subţiri şi conducere lentă), acestea inhibă neuronii I inhibitori şi impulsurile trec, via neuronii „în T", nefiltrate şi „necontrolate", spre tractul spino-talamic. Datorită acestei facilităţi presinaptice cu transmiterea extralemniscală a descărcărilor spre encefal, este favorizată percepţia dureroasă.

Excitarea neuronilor I s-ar datora apariţiei unui important câmp de depolarizare (negativ) la nivelul substanţei Rolando, ce atenuează transmisia pe influxurile periferice, care, de fapt, sunt şi ele unde de depolarizare. Inhibarea neuronilor I apare în momentul invadării lor de către un câmp hiperpolarizant, facilitând excitarea presinaptică.

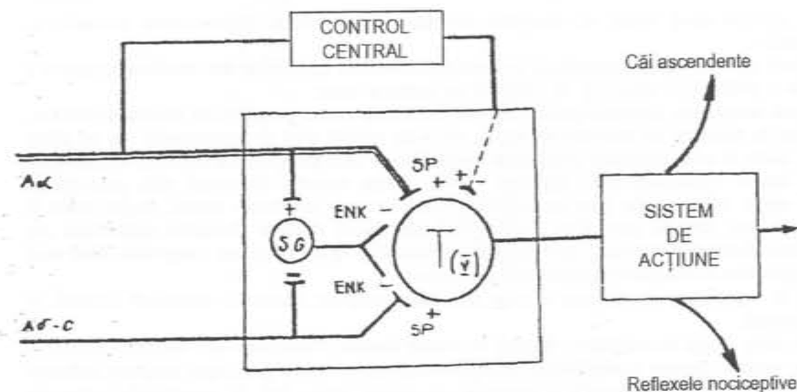


Fig. 20.24. Teoria „controlului de poartă". ENK, enkefalină. SG, substanţa gelatinoasă. SP, substanţa P. T, neuronul al doilea spinal.

Măduva spinării reprezintă însă doar prima treaptă necesară declanşării reacţiilor reflexe la durere, acţiunea integrativă a acesteia fiind realizată în centrii superiori, care îndeplinesc rolul unor veritabile suite de „porţi" modulatoare ale impulsurilor nociceptive spino-talamo-corticale (fig. 20.25).

Dintre acestea, formaţiunea reticulată a trunchiului cerebral (FRB) ocupă o poziţie cheie în procesul de integrare a impulsurilor heterosenzoriale de diferite surse, în vederea facilitării sau inhibiţiei reacţiilor somatice şi vegetative.

Astfel, porţiunea magnocelulară a FRB este una din staţiile importante de releu, cu rol supresor atât asupra mesajelor ascendente spinale nociceptive, cât şi asupra centrului median, nucleilor parafascicular şi centro-lateral din talamus. O altă parte din fibrele inhibitoare ale nucleului magnocelular ajunge în fasciculul tegmental central din mezencefal.

Alte zone cu acţiunea inhibitoare sunt: locus coeruleus din punte, în care îşi are originea o cale descendentă noradrenergică, cu acţiune inhibitoare postsinaptică; nucleul magnus al rafeului din substanţa reticulată mezencefalică, de unde pleacă o cale serotoninergică inhibitoare descendentă, la nivel medular, ce realizează conexiuni cu straturile 1, 2 şi 3 Rexed, şi una ascendentă, la nucleul parafascicular talamic; substanţa gri periapeductală mezencefalică şi periventriculară, cu acţiune supresivă în special pe stratul 5 Rexed.

La nivel talamic, nucleii parafascicular (NPF), centro-median (NCM) şi dorso-median (NDM) sunt profund implicaţi în integrarea impulsurilor nociceptive.

În timp ce NPF participă la producerea senzaţiei primitive de durere protopatică, NCM asigură modularea, filtrarea şi controlul aferenţelor nociceptive. În acelaşi timp, NDM prin partea sa laterală (parvocelulară) are rol în componenta afectivă a durerii.

În ceea ce priveşte participarea corticală la fenomenul de durere, se ştie că, din cortexul de proiecţie temporal (circumvoluţiunea retro-rolandică), calea de conducere a stimulilor nociceptivi se continuă spre lobii frontali, unde se realizează percepţia dureroasă complex integrată în personalitatea subiectului.

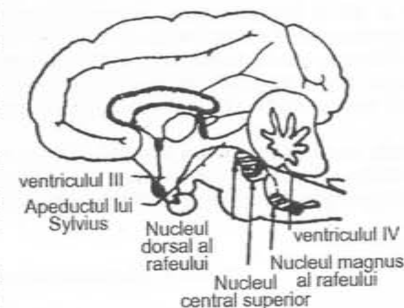


Fig. 20.25. Nucleii subcorticali implicaţi în durere, a căror stimulare produce analgezie.

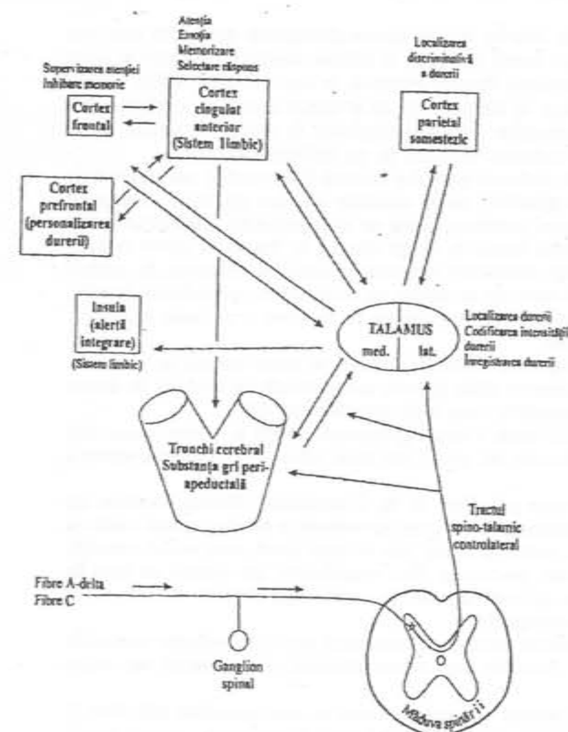


Fig. 20.26. Principalele componente ale rețelei neuromatrixului durerii.

Plecând de la durerea „fantomă" resimțită de subiecții cu mâinile sau picioarele amputate, Melzack (1999) a emis un nou concept asupra controlului nervos central al durerii. Este conceptul de neuromatrix ca sistem determinat genetic de integrare și stocare a informațiilor senzitivo-senzoriale de la nivelul propriului corp *(body-self)* în anumite circuite interneuronale cortico-subcorticale. Principalele componente anatomice ale rețelei neuromatrixului durerii și semnificația lor funcțională sunt prezentate în fig. 20.26.

Acest substrat integrat genetic presupune o interacțiune dinamică între structurile nervoase cortico-subcorticale implicate în sensibilitatea senzorială nociceptivă și cea afectiv-emoțională a subiectului, conferind calități și particularități comportamentale specifice percepției lui dureroase.

Această integrare, manifestată mai ales prin capacitatea de evaluare a senzației dureroase și reacția motivațional-afectivă, se realizează prin importante conexiuni cu sistemul paleocortical (rinencefalic) și în strânsă legătură cu hipotalamusul, talamusul și substanța reticulată a trunchiului cerebral.

Schematic, se pot distinge următoarele niveluri fundamentale de integrare, implicate în organizarea complexă a comportamentului la durere:

- trunchiul cerebral, prin substanța reticulată ca sediu al reacțiilor de orientare;
- eșalonul talamo-hipotalamic al durerii, ce asigură antrenarea reacțiilor reflexe generale cu componentele sale somatice (reacția de fugă) și vegetative (modificări vagomotorii și secretorii) ca sediu esențial al reacțiilor de stres;
- rinencefalul, etapă importantă a reacțiilor emotive și memorizatoare;
- neocortexul, indispensabil generării reacțiilor adaptative spațio-temporale.

Două mențiuni trebuie reținute, și anume: în primul rând, nu există receptori și fibre specifice pentru durere și nici un „centru" al durerii; în al doilea rând, organizarea complexă a comportamentului față de durere nu poate fi redusă la o simplă stratificare de tip jacksonian; dimpotrivă, toate datele converg în a demonstra largi interrelații ale sistemelor modulare.

Rolul sistemelor de motivație ca și acțiunile exercitate de neuro-transmițători sunt numai două ilustrări importante ale acestui punct de vedere.

20.10.4. NEUROCHIMIA DURERII

Transmiterea și percepția durerii implică participarea unui larg grup de substanțe endogene apte atât de stimularea receptorilor algogeni periferici și de realizarea transmiterii senzațiilor la nivelul căilor durerii, cât și de modularea acestei transmiteri mai ales în sens inhibitor.

Așa după cum s-a arătat anterior, receptorii algogeni sunt activați de stimulii mecanici, termici și chimici exogeni (ioni metalici, polipeptide) sau endogeni (bradikinina, histamina, serotonina, kalicreina, catecolaminele, ionii de K^+, Ca^{2+}, H^+, ATP și unii produși de scindare ai acestuia) atunci când depășesc intensitatea sau concentrația prag.

Una din cele mai tipice dureri în acest sens este cea indusă de hipoxia din cursul ischemiei. Hipoxia locală favorizează acidoza, durerea începând să fie percepută de la un pH de 6,2, atingând un maxim la pH de 3,2. În zona ischemiată se acumulează substanțe endogene cu dublă activitate, vasculară și nervoasă, denumite substanțe vasoneuroactive, din care pe primul plan se situează bradikinina, ca produs de scindare al kininogenului plasmatic sub acțiunea kalicreinei.

Permeabilizarea prin hipoxie a membranei elementelor celulare din zonă creează condițiile necesare pentru acumularea locală a ansamblului complex de substanțe enumerate mai sus.

Se pare că toți stimulii, mecanici, termici, chimici, acționează printr-un mecanism similar, diferențele datorându-se doar tipului de substanță algogenă eliberată predominant în condițiile locale date. Aceste substanțe, adevărați hormoni locali, reprezintă inițial un focar important de autoreglare homeostazică locală, dar, când concentrațiile depășesc limita realizării acestui rol, au loc stimularea receptorilor algogeni și apariția durerii.

Un alt grup de substanțe cu rol deosebit de important în neurotransmisia și modularea durerii este reprezentat de opioidele endogene, din care se disting cel puțin două tipuri de peptide: *enkefalinele* și *endorfinele*.

În prezent, pare să se considere stabilită chiar existența a două sisteme neuronale opioide individualizate: sistemul enkefalinergic și endorfinergic.

Neuronii enkefalinergici se găsesc răspândiți la nivelul sistemului nervos central în telencefal (nucleii caudat-putamen, amigdalian, accumbens), diencefal (nucleii paraventricular, supraoptic etc.), mezencefal, formațiunea reticulată, măduvă (straturile 1 și 2 Rexed). Acești neuroni sunt, de obicei, interneuronii ale căror fibre se distribuie pe arii largi, având o densitate deosebită în diencefal, mezencefal (substanța gri periapeductală, formațiunea reticulată, substanța neagră), punte (locus coeruleus, rafeul pontin, formațiunea reticulată), măduvă (substanța gelatinoasă Rolando).

Prezența neuronilor endorfinergici este limitată la nivelul hipotalamusului medio-bazal și al regiunii arcuate, cu terminații în hipotalamusul anterior, substanța gri periapeductală, punte.

Localizarea segmentară a celor două sisteme opioide face să se aprecieze că în sistemele descendente de control al durerii ar exista un etaj inferior, medular, exclusiv enkefalinergic, și un etaj superior diencefalo-mezencefalic, cu mediație endorfin-enkefalinergică.

Endorfinele și enkefalinele endogene sunt apte a produce analgezie, participarea sistemelor opioide în reglarea algocepției profunde și superficiale realizându-se prin intermediul receptorilor de tip miu (μ).

Controlul mediat-inhibitor al durerii este grupat, după cum se apreciază în prezent, în două sisteme, unul ascendent și altul descendent.

Sistemul inhibitor ascendent opioid conține neuroni enkefalinergici și receptori specifici în punctele-cheie de control al durerii *(„gate-control")*: cornul dorsal medular, nucleii rafeului bulbar (median, dorsal, gigantocelular, paragigantocelular), substanța gri periapeductală, substanța nigra, talamus, care exercită efecte blocante asupra percepției durerii în talamus și cortexul cerebral.

Astfel, unul din cele mai cunoscute dispozitive de control tip poartă, desfăşurat multietajat de la măduvă la talamus, este cel de la nivelul cornului dorsal, în care se descrie prezenţa unui interneuron inhibitor enkefalinergic şi serotoninergic în straturile 1, 2 Rexed, activat de aferenţe periferice nenociceptive (fibre A-beta) sau de către fibre descendente supramedulare cu rol inhibitor asupra durerii.

Acest interneuron odată stimulat determină suprimarea prin inhibiţie presinaptică şi chiar postsinaptică enkefalinergică a potenţialelor excitatoare senzitive (SP – reactive de tip A-delta şi C nociceptive), care se termină pe neuronii senzitivi din nucleul gelatinos al cornului dorsal (laminele IV şi V) (vezi fig. 20.24).

Controlul inhibitor descendent al durerii este reprezentat de sisteme opioide şi neopioide.

Sistemul opioid este format din următoarele structuri nervoase: substanţa cenuşie periapeductală (bulbară şi mezencefalică), aria pretectală, talamusul medial, nucleul posterior talamic. În zonele menţionate s-au pus în evidenţă numeroşi receptori opioizi şi importante cantităţi de enkefaline.

Aici se află locul de origine al unor fibre descendente cu efect puternic antinociceptiv la nivelul cornului dorsal medular (stratul V). Alte structuri, reprezentând de această dată sistemul neopioid cu rol descendent inhibitor, de asemenea important, se găsesc în formaţiunea reticulată a trunchiului cerebral: nucleul rafelui bulbar şi mezencefalic, nucleii gigantocelular şi paragigantocelular. Din aceste zone pleacă fibre noradrenergice, serotoninergice sau dopaminergice, cu efect antinociceptiv medular.

Trebuie subliniat că ambele sisteme, atât cel opioid, cât şi cel neopioid, sunt activate de stimuli ajunşi pe calea aferenţelor senzitive spino-talamice, cu origine în straturile I, IV, V, şi îndeosebi de către aferenţele spino-reticulo-diencefalice, ce pleacă din straturile VII şi VIII.

De reţinut faptul că ar fi greşit să se înţeleagă activitatea acestor sisteme separată şi riguros independentă.

Pe de o parte, neuroni opioidergici se găsesc în toate structurile sus-menţionate, iar, pe de altă parte, sistemul opioid prezintă şi căi indirecte tip bucle de *feed-back* activatoare ale căilor neopioide (o zonă importantă de interferenţă fiind în acest sens substanţa neagră), încât delimitările sunt extrem de dificile şi mai mult cu valoare orientativă.

Din punct de vedere al participării opioide la modularea durerii, se conturează nu numai morfologic, ci şi neurochimic, existenţa a două sisteme neuro-umorale antinociceptive; unul difuz, generalizat endorfinergic, cu participarea endorfinelor hipotalamo-hipofizare eliberate în ţesutul cerebral, LCR şi plasmă, cu efecte la distanţă, şi unul localizat, enkefalinergic, care presupune asocierea sistemului de control ascendent şi descendent antinociceptiv, cu origine principală în substanţa cenuşie periapeductală şi în cornul medular posterior.

Sistemul enkefalinergic şi îndeosebi cel endorfinergic ar fi implicate, de asemenea, în analgezia determinată de stresul acut, acupunctură şi electroacupunctură, cu variaţii individuale în funcţie de capacitatea de biosinteză şi eliberare a opioizilor şi a existenţei unei anumite densităţi populaţionale de receptori opioid-sensibili.

În modularea nocicepţiei, în afară de opioizi şi substanţa P, un loc important îl deţine serotonina, mai cu seamă în sistemul descendent inhibitor al durerii, constituit din terminaţiile axonice ale neuronilor formaţiunii reticulate a trunchiului, ce realizează la nivelul stratului 5 Rexed blocarea transmiterii ascendente a mesajelor nociceptive.

De altfel, efectul analgetic al morfinei este suprimat dacă se reduce conţinutul în serotonină al sistemului nervos central sau se distrug regiunile trunchiului cerebral bogate în neuroni serotoninergici (nucleul magnus al rafeului, substanţa cenuşie periapeductală).

În ultimul timp, s-au adus dovezi privind participarea în neuromodularea chimică a durerii a unui întreg evantai de amine, aminoacizi, peptide, purine, prostaglandine, cum ar fi: histamina, acetilcolina, GABA, glicina, calcitonina, neurotensina, adenozina, prostaglandina E.

Tabloul medierii şi modulării durerii prin acţiunea substanţelor prezentate este departe de a fi complet, fiind deja acumulate cantităţi impresionante de date ce atestă participarea a încă multor altor substanţe biologic active (hormoni generali, locali, mediatori etc.) ce realizează, împreună cu cele cunoscute deja, adevărate „axe chimice" care structurează comportamentul complex al subiectului faţă de durere.

20.10.5. ASPECTE PARTICULARE ALE COMPORTAMENTULUI LA DURERE

În practica medicală, durerea cu origine în diferite viscere toraco-abdominale reprezintă unul din criteriile importante ce stau la baza diagnosticului destul de dificil al bolilor viscerale (mai ales al celor inflamatorii). Există o serie de diferenţe care deosebesc durerea somatică de cea viscerală; astfel, lezarea strict localizată la nivelul unei zone dintr-un viscer se însoţeşte rar de o durere severă, în schimb, orice stimul care determină o excitare difuză a terminaţiilor nervoase implicate în durerea viscerală poate determina dureri extrem de severe (de exemplu, ischemia viscerală pe un teritoriu mai întins).

Stimulii cauzatori de durere viscerală pot fi: ischemia ţesutului visceral (prin produşi intermediari de metabolism ce apar în cantităţi mari în lipsa oxigenului), unele substanţe chimice ajunse în contact cu viscerele (de exemplu, sucul gastric pătruns în spaţiul peritoneal printr-un ulcer perforat), spasmul muscular al organelor cavitare (vezicula biliară, uter, intestin) însoţit de dureri ritmice cu durată de câteva minute, distensia bruscă a organelor cavitare ce are drept consecinţă ischemia tisulară (de exemplu, în ocluzia intestinală). Unele viscere sunt însă insensibile la orice tip de durere, ca de exemplu: parenchimul hepatic, alveolele pulmonare, deşi în imediata lor apropiere există zone extrem de reactive la excitaţia dureroasă, capsula hepatică, canalele biliare, bronhiile, pleura.

Durerea „parietală" cu origine în pereţii organelor viscerale cavitare se poate disocia de adevărata durere viscerală. Dacă durerea viscerală are un caracter difuz şi surd, cea parietală are caracter de durere primară (resimţită ca înţepătură, arsură, durere ascuţită), chiar dacă stimulul este difuz.

Localizarea durerii viscerale este mai dificilă decât a celei tegumentare, având în vedere gradul mic de conştientizare a însăşi existenţei organelor viscerale, iar, pe de altă parte, căile diferite de transmitere a durerii viscerale şi parietale.

Informaţiile viscero-nociceptive sunt transmise prin fibre de tip C aparţinând fibrelor senzitive ale sistemului nervos vegetativ simpatic, abordând măduva prin rădăcina posterioară a nervilor spinali odată cu fibrele somatice senzitive. Excepţie fac unele căi, puţine la număr (din colonul distal, rect, vezică urinară), care pătrund în măduvă prin parasimpaticul sacrat, precum şi fibre conductoare ale durerii, ce intră în trunchiul cerebral şi aparţin unor nervi cranieni (glosofaringianul şi vagul, care transmit durerea de la nivelul faringelui, traheei şi părţii superioare a esofagului).

Nu toţi autorii sunt de acord că transmisia durerii viscerale se realizează prin căi aparţinând sistemului vegetativ, apreciind că fibrele algoconductoare viscerale sunt numai alăturate, pe parcursul lor, căilor sistemului autonom.

Durerea parietală cu origine în peretele organelor viscerale cavitare nu este transmisă prin fibre C „lente" din nervii simpatici, ci prin fibre „rapide" de tip A-delta, de unde şi caracterele acestei dureri, asemănătoare cu cea resimţită la nivelul pielii (durerea acută).

Fibrele conductoare ale durerii viscerale pătrunse în măduvă odată cu cele somatice, pe calea rădăcinii posterioare a nervului spinal, fac sinapsă cu neuronii viscero-senzitivi din cornul lateral, neuronii substanţei reticulate periependimare şi neuronii somato-senzitivi din cornul posterior.

Această ultimă sinapsă explică durerea „referită" sau „raportată", adică durerea viscerală percepută la nivelul suprafeţei corporale în imediata apropiere a viscerului suferind sau la distanţă.

O altă explicaţie a acestui tip de durere ar fi cea care incriminează proiecţiile viscerale dureroase de la nivelul cortical, ce facilitează filtrarea şi recepţionarea mesajelor exteroceptive, astfel că excitaţii cutanate sub pragul dureros ajunse central pot determina senzaţii nociceptive: există şi o ipoteză, neverificată experimental, care consideră durerea referită ca o eroare de interpretare la nivel central, plecând de la existenţa reală a axonilor bifurcaţi prin care la nivel integrativ se confundă sursa reală a durerii, proiectarea făcându-se într-o zonă tegumentară heterotipică. Din cauză că fibrele aferente viscerale sunt responsabile de transmiterea durerii referite, localizarea acesteia pe suprafaţa corpului se face în dermatoamele segmentului din care a derivat embriologic organul visceral respectiv. De exemplu, raportarea durerii ischemice cardiace se face în teritoriul cutanat reprezentat de braţul stâng, zona internă a antebraţului şi de marginea cubitală a mâinii, durerile veziculei biliare şi ficatului în umărul drept etc.

Deşi durerea viscerală face parte din categoria durerii secundare, a ţesuturilor profunde, ea se diferenţiază de aceasta printr-o serie de particularităţi, cum sunt caracterul referit şi hiperalgic al durerii cutanate care o poate însoţi, contracţia tonică asociată a musculaturii somatice, prezenţa de efecte vegetative

adăugate (modificarea activității respiratorii, cardiace, paloare, transpirație, vărsături, scăderea presiunii arteriale), precum și o stare emoțională puternică, pe baza căreia se poate realiza chiar monitorizarea experimentală în vederea cuantificării durerii viscerale.

20.10.5.1. **Hiperalgeziile și alte sindroame algice**

Alterarea pragului de durere poate determina perceperea exagerată a excitațiilor dureroase sau chiar a celor nenociceptive ce sunt resimțite sub formă de durere.

Se disting, astfel, hiperalgezii periferice, centrale, viscerale și ale extremității cefalice (faciale și profunde).

Hiperalgeziile periferice apar în anumite cazuri de lezare a nervilor periferici (de tip nevralgic, mialgic). Leziunile de nervi periferici determină, de regulă, deficite motorii, deficite de sensibilitate, tulburări trofice și vegetative. Unele leziuni produc însă și durere, în cazul nevroamelor, contuziilor de nervi periferici, meralgiei parestezice, polinevritei, neuropatiei diabetice.

Din categoria hiperalgiilor periferice face parte și cauzalgia, în care durerea cutanată de tip arsură este însoțită de importante tulburări vasomotorii, trofice și psihice, mecanismul fiind încă neclarificat. Ipotezele emise sugerează fie o participare a căilor nervoase simpatice, fie un dezechilibru între fibrele din trunchiul nervului cu viteze de conducere diferite sau prezența unei excitații de tip „stagnat" la nivelul neuronilor intercalari medulari, secundară impulsurilor aferente senzitive.

Hiperalgiile periferice se pot instala, de asemenea, prin lezarea rădăcinilor nervoase sau a plexurilor nervoase. Dintre hiperalgiile de natură centrală un loc important îl ocupă sindromul talamic datorat trombozei ramului postero-lateral al arterei cerebrale posterioare, ce irigă porțiunea postero-ventrală a talamusului, cu lezarea nucleilor talamici: ventral postero-lateral și ventral postero-medial. Printre alte tulburări, în acest sindrom există o hiperpatie a cărei intensitate crește în timp, ajungându-se ca orice tip de sensibilitate să devină dureroasă, cu caracter intolerabil.

Lezarea scoarței cerebrale determină foarte rar dureri. Așa-zisele dureri psihice, descrise în literatură, sunt considerate a fi cenestopatii nevrotice. În unele cazuri de leziuni iritative ale cortexului somestezic pot apărea „parestezii" sau, mai rar, manifestările dureroase pot să îmbrace caracterele unui sindrom pseudotalamic.

Fenomenul de membru fantomă dureros, descris după amputații, se evidențiază prin acuze dureroase continue sau intermitente, localizate spațial în membrul lipsă, însoțite de senzații dezagreabile (crampă, arsură, înțepătură, distorsiune).

În mecanismul producerii acestui tip de durere s-au invocat cauze medulare (activare reverberatorie anormală a unor grupe neuronale din coarnele dorsale și laterale medulare) și/sau cerebrale, determinate în ultimul caz prin erori de integrare corticală a schemei corporale, sau prin reducerea rolului inhibitor al formațiunii reticulate la toate nivelurile simpatice ale sistemului de proiecție somatic, în condițiile reducerii numărului de fibre aferente. Hiperalgeziile extremității cefalice sunt datorate unor structuri intracraniene, creierul fiind, așa cum s-a mai spus, indolor; în schimb, nervii cranieni senzitivi, dura-mater bazală, marile sinusuri venoase și arterele meningiene sunt foarte dureroase.

Dintre hiperalgeziile superficiale ale extremității cefalice se detașează nevralgia facială primitivă de trigemen, cu caracter atroce, lancinant și paroxistic, declanșată de atingerea unor zone situate pe teritoriul de distribuție a ramurilor trigemenului *(trigger area)*, în condițiile lipsei oricărui semn de organicitate lezională a acestui nerv. Dintre multiplele mecanisme propuse a explica acest tip de durere, mai plauzibilă pare cea care pledează pentru o origine nucleară bulbară.

O categorie aparte o constituie hiperalgeziile profunde ale extremităților cefalice, reprezentate de cefalee, migrenă, glosodinii și odontalgii.

Statisticile cele mai autorizate arată că cel puțin 70–75% din oameni au avut sau au dureri de cap de tipuri variate. Cefalalgia, cu cele două forme ale ei – paroxistică sau continuă, poate fi o suferință prin ea însăși, dar mai frecvent reprezintă un semn dominant sau asociat într-o mare diversitate de contexte clinice.

20.11. FUNCȚIILE NERVOASE SUPERIOARE

În afara manifestărilor comune senzitivo-senzoriale și motorii obiective, descriptibile în termeni fizici, chimici și biologici, emisferele cerebrale umane sunt sediul unor fenomene cognitive, psiho-afective și ideative înalt diferențiate. Acestea sunt reprezentate de memorie, învățare, emotivitate, vorbire, gândire, ideație etc. Ele au la bază procese neurochimice de decodare, stocare sau prelucrare de informații la nivelul centrilor nervoși superiori, în vederea elaborării reacțiilor conștiente comportamentale, afective sau ideatice adecvate. În general, funcțiile nervoase superioare se realizează cu participarea mai multor structuri nervoase cortico-subcorticale. Conform teoriei holiste actuale, majoritatea funcțiilor înalt diferențiate ale creierului sunt rezultatul activității de ansamblu a țesutului nervos cerebral. Cea mai simplă formă de activitate nervoasă superioară este starea de conștiență.

20.11.1. CONȘTIENȚA

Conștiența este produsul substanței nervoase superior organizate ce constă în integrarea, prelucrarea și interpretarea mesajelor sosite din mediul extern și intern în vederea stabilirii semnificației lor biologice și elaborării de reacții motorii, psiho-emoționale sau ideative orientate. Ca formă particulară a stării de veghe, conștiența reprezintă cea mai înaltă formă de reflectare subiectivă a lumii obiective și a propriei persoane.

20.11.11.1. **Baze anatomo-fiziologice**

La realizarea și întreținerea stării de conștiență participă atât pulsurile dinamogene ale formațiunii reticulate activatoare mezencefalo-diencefalice, cât și hipotalamusul, sistemul talamic nespecific și scoarța cerebrală, ca centri coordonatori ai activității comportamentale conștiente și vieții emoționale.

Formațiunea reticulată activatoare ascendentă asigură, prin conducerea difuză și nespecifică reticulo-corticală, reacția de trezire și menținerea stării de veghe, fără de care perceperea informațiilor senzitivo-senzoriale și răspunsurile adecvate la mediu nu sunt posibile.

La rândul ei, activitatea formațiunii reticulate mezencefalo-diencefalice ascendente se realizează fie printr-un mecanism de autoîntreținere a propriului său tonus, cu ajutorul factorilor intrinseci umorali, fie prin colaterale nespecifice ale diferitelor căi senzitivo-senzoriale. La acestea se adaugă impulsurile tonigene venite de la scoarța cerebrală pe calea circuitului reverberant activator cortico-reticulo-cortical. Trezirea și menținerea stării de veghe este, astfel, rezultatul sinergiei funcționale realizate între formațiunea reticulată și scoarța cerebrală.

La procesul de activare corticală de către formațiunea reticulată participă două sisteme de trezire: unul adrenergic, cu sediu mezencefalic, și altul colinergic, care ocupă talamusul difuz, nespecific. Acționând asupra primului sistem, substanțele inhibitoare ale sistemului adrenergic, de tipul clorpromazinei, produc sincronizare corticală și somnolență.

Sistemul talamic cu proiecție difuză este reprezentat de nucleii și conexiunile intratalamice care acționează nespecific și mai limitat decât formațiunea reticulată ascendentă asupra scoarței cerebrale. Ca și formațiunea reticulată, sistemul talamic nespecific este format din două componente, una sincronizatoare hipnogenă și alta producătoare de reacții desincronizante, de trezire.

Hipotalamusul posterior, făcând parte din formațiunea reticulată diencefalică, participă la întreținerea stărilor de veghe și conștiență, atât prin fenomenele de predominanță simpatică, cât și prin descărcările hormonale hipotalamo-hipofizare. Împreună cu formațiunea reticulată mezencefalică și nucleii talamici nespecifici, hipotalamusul posterior constituie ansamblul de formațiuni nervoase subcorticale denumit de Penfield (1951) sistem centrencefalic. Acesta ar fi, după autorul sus-citat, sediul proceselor de vigilență și conștiență. În sprijinul unui asemenea punct de vedere vin atât dispariția stării de conștiență după distrugerea formațiunilor subcorticale menționate, cât și conservarea acesteia la animalele decorticate.

La om, scoaterea din funcţiune a scoarţei cerebrale este incompatibilă cu păstrarea stării de veghe. Aşadar, nu numai formaţiunea reticulată mezencefalo-diencefalică cu componentele sale talamice şi hipotalamice constituie substratul anatomic al conştienţei, ci şi scoarţa cerebrală. Pe fundalul stării de veghe realizat de formaţiunea reticulată activatoare ascendentă se grefează procesele de stocare, integrare gnozică şi perceperea conştientă a mesajelor sosite din mediul înconjurător şi propriul organism.

Decodarea şi conştientizarea unei anumite informaţii ajunse la centrii nervoşi superiori pe diverse căi senzitivo-senzoriale poartă numele de **senzaţie.** În funcţie de natura excitantului şi particularităţile senzitivo-senzoriale ale neuronilor din zonele de proiecţie corticală, senzaţiile pot fi termice, tactile, vibratorii, dureroase, auditive, luminoase, olfactive, gustative etc. Caracteristicile de bază, comune tuturor senzaţiilor, sunt spaţialitatea, temporalitatea, calitatea şi intensitatea.

Spaţialitatea priveşte recunoaşterea locului de aplicare a excitantului producător de senzaţie.

Temporalitatea se referă la apariţia şi durata senzaţiei respective.

Calitatea, sau *modalitatea,* este criteriul după care senzaţiile sunt distinse în funcţie de informaţiile primite de la diverşi senzori, începând cu cele cinci organe de simţ clasice (văz, auz, tactil, miros şi gust) şi sfârşind cu zonele receptoare termoalgezice, extero-, proprio- şi interoceptive.

În sfârşit, *intensitatea,* sau *cantitatea,* este caracteristica de bază care determină amplitudinea sau frecvenţa potenţialelor de receptor şi descărcările potenţialelor de acţiune ale nervilor senzitivo-senzoriali la nivelul centrilor de integrare şi elaborare a senzaţiilor respective.

Spre deosebire de senzaţie, care reflectă o însuşire a unui obiect sau fenomen oarecare, percepţia este procesul nervos de reflectare a ansamblului pe baza experienţei anterioare rezultate din acţiunea nemijlocită a acestora.

Percepţia rezultă din tratamentul particular al informaţiei senzoriale conştientizate, făcând obiectul atenţiei, interpretării şi memorizării. Realizarea percepţiei în absenţa mesajului senzorial din timpul halucinaţiei demonstrează că aceasta are o existenţă proprie, distinctă de senzaţie.

Integrarea informaţiilor şi compararea lor pe baza experienţei anterioare asigură trecerea la etapa următoare a cunoaşterii, **reprezentarea**. Spre deosebire de senzaţie şi percepţie, reprezentarea are la bază procese neuro-psihice de reflectare şi realizare a imaginilor senzitivo-senzoriale, evocate mental în absenţa obiectelor sau fenomenelor care le-au produs. Reprezentarea, ca formă de „abstractizare“ senzorială, deţine un loc important în trecerea de la prima treaptă a cunoaşterii, bazată pe senzaţii şi percepţie, la cea de-a doua treaptă, reprezentată de gândirea abstractă. Reproducând imaginea unor obiecte sau fenomene petrecute anterior, reprezentările intervin în procesele de memorare, învăţare şi gândire creatoare.

20.11.2. MEMORIA

Memoria constă în capacitatea creierului de fixare, conservare, recunoaştere şi evocare a unor informaţii şi experienţe anterior acumulate. Ca bază a proceselor de cunoaştere, învăţare şi adaptare a comportamentului la condiţiile impuse de mediu, memoria asigură reţinerea unui foarte mic număr din informaţiile sosite la nivelul centrilor nervoşi superiori. Selectarea şi engramarea informaţiilor depind de semnificaţia acestora, de atenţie şi de capacitatea de stocare a creierului uman. Aceasta a fost evaluată la aproximativ 3×10^8 biţi. În condiţii bazale de conştienţă, cuantumul de informaţii din întregul sistem senzitivo-senzorial ajunse la creier nu depăşeşte 50 biţi/s. În timpul cititului liniştit acţionează cam 40 biţi/s, iar în calculul mental doar 12 biţi/s. Selecţia şi uitarea protejează creierul de acumularea informaţiilor inutile.

În general, memoria este de două feluri, înnăscută şi câştigată. Spre deosebire de memoria înnăscută, care, fiind transmisă genetic, este imuabilă, memoria câştigată se dobândeşte prin experienţă şi se transformă continuu.

La rândul lor, procesele de memorare dobândită cuprind mai multe etape: engramarea informaţiilor sosite pe diverse căi la centrii nervoşi superiori, ştergerea sau conservarea şi extragerea lor, ce se realizează prin evocare sau recunoaştere. Datorită capacităţii de selectare şi reţinere mai întâi a conceptelor şi apoi a detaliilor, creierul uman se deosebeşte din punct de vedere operaţional de benzile magnetice sau băncile electronice de date care stochează toate informaţiile primite. Pe de altă parte, capacitatea de a realiza concepte sau idei şi a le stoca sub forma lor abstractă diferenţiază memoria umană de cea care operează în regnul animal.

20.11.2.1. Tipuri de memorie

Evaluându-se durata şi procentajul de informaţii recunoscute şi evocate după ce au fost memorate, iniţial s-au pus în evidenţă două tipuri de memorie: una fragilă, instabilă şi vulnerabilă, denumită memorie primară, sau de scurtă durată, şi alta stabilă şi persistentă, denumită memorie secundară, sau de lungă durată. Ulterior, s-a constatat că problema memorizării este mult mai complexă atât din punct de vedere secvenţial, cât şi sub aspectul bazelor sale neurofiziologice. La rândul ei, memoria de lungă durată se subdivide în următoarele componente (fig. 20.27). Spre deosebire de memoria explicită (declarativă) care poate fi apelată deliberat în urma preluării cognitive a informaţiilor în hipocamp, cortexul prefrontal şi asociativ, memoria implicită (nedeclarativă) integrează informaţiile legate de aptitudinile motorii şi perceptuale în jurul centrilor reflecşi, acţionând automat şi inconştient prin mecanisme cortico-subcortico-spinale complexe. În prezent, se descriu trei sau chiar patru tipuri de memorie, în funcţie de secvenţa şi durata proceselor psiho-fiziologice produse de informaţia verbală sau neverbală codificată la nivelul centrilor nervoşi superiori. Într-un prim moment are loc procesul de *memorare senzorială,* produs de informaţia plecată de la receptor şi preluată de aria corticală în vederea evaluării, prelucrării şi stocării sau uitării sale. Durata acestui proces automat şi limitat la aria de proiecţie corticală este foarte scurtă, de câteva sute de milisecunde. Transferul informaţiei în zonele corticale conectate morfo-funcţional cu aria de proiecţie primară duce la codarea verbală sau neverbală a acesteia, iniţiind trecerea la etapa următoare a memorării, reprezentată de *memoria de scurtă durată,* sau *primară.* Aceasta este memoria faptelor, cuvintelor, numerelor, literelor sau altor informaţii recente, engramate pentru scurt timp şi uitate odată cu apariţia unor noi informaţii. Durata reţinerii informaţiei respective variază de la câteva secunde, la câteva minute, iar cuantumul de informaţii stocate este limitat la un număr redus de biţi. Noile informaţii le dislocă pe cele anterioare, ducând la uitarea lor. La om, memoria primară lingvistică asigură reţinerea şi evocarea imediată doar a ultimelor cuvinte enunţate. Acest fenomen, cunoscut sub numele de efectul memorial de proximitate, este caracteristic memoriei de scurtă durată. Eficienţa memoriei primare scade dacă imediat după preluarea informaţiei apar elemente de distragere a atenţiei printr-un alt proces mental sau dacă se alungeşte intervalul între stocarea şi evocarea acesteia. Fixarea mnezică a informaţiei depinde de timpul de circulaţie a acesteia la nivelul circuitelor reverberante talamo-corticale. Consolidarea ei este asigurată prin repetare, facilitând trecerea la memoria secundară, sau de lungă durată.

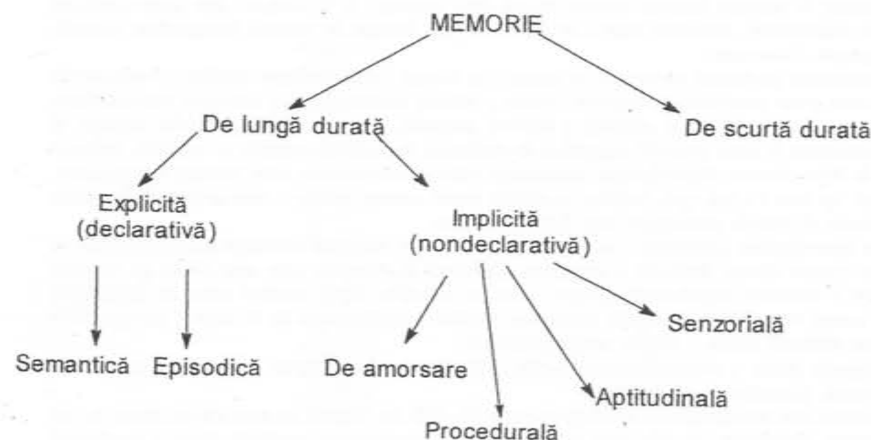


Fig. 20.27. Clasificarea componentelor memoriei de lungă durată.

Memoria de lungă durată priveşte stocarea tuturor tipurilor de informaţii care pot fi reamintite după ore, zile, luni sau ani de la engramarea lor. Caracteristic acestui tip de memorie este fixarea informaţiei în funcţie de semnificaţia acesteia şi recunoaşterea ei lentă, după un timp de căutare (secunde sau minute) prin numărul mare de informaţii stocate. Capacitatea de stocare apare practic nelimitată, graţie reorganizării continue a memoriei preexistente. Uitarea se datoreşte, în cazul memoriei de lungă durată, interferenţelor cu procesele de învăţare realizate anterior sau ulterior memorizării. În primul caz este vorba de o inhibiţie proactivă, iar în cel de-al doilea, de inhibiţie retroactivă. Natura memoriei de lungă durată este diferită de aceea de scurtă durată, întrucât electroşocul sau anestezia profundă nu este urmată de pierderea faptelor memorate, aşa cum se întâmplă în cazul memoriei de scurtă durată. După unii autori (Schmidt şi Thews, 1983), memoria de lungă durată priveşte nu numai memoria secundară cu durată variabilă, ci şi memoria permanentă, denumită şi terţiară (fig. 20.28).

Memoria terţiară se referă la engramările care privesc propriul nume, cititul, scrisul şi alte acte zilnice, care nu se uită, chiar în cazurile de alterare a celorlalte forme de memorare. Spre deosebire de memoria secundară, accesul la informaţia stocată este rapid în acest caz, iar uitarea nu apare decât excepţional, datorită practicii zilnice.

Pierderea parţială sau totală a memoriei poartă numele de *amnezie*. Aceasta poate fi anterogradă şi retrogradă. Amnezia anterogradă priveşte faptele trăite după evenimentul cauzator al pierderii memoriei. Ea se întâlneşte adeseori la alcoolicii cronici sau în leziunile hipocampice şi se caracterizează prin pierderea memoriei recente şi incapacitatea transferului de informaţii de la memoria primară la cea secundară.

Amnezia retrogradă constă în uitarea informaţiilor stocate înainte de evenimentul care a produs amnezia respectivă. Este cazul amneziilor provocate de şocurile de diferite cauze (mecanice, electrice, apoplectice, anestezice etc.).

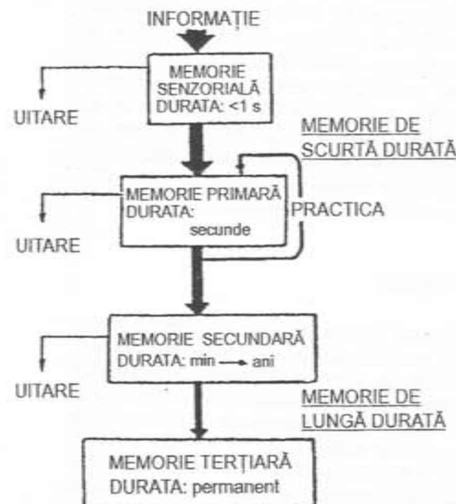


Fig. 20.28. Schema proceselor de memorizare.

20.11.2.2. **Localizarea proceselor nervoase de memorare**

Localizarea proceselor nervoase de memorare este greu de stabilit cu rigoarea necesară, deoarece la producerea lor participă numeroase structuri cortico-subcorticale. Dacă în cazul memoriei de scurtă durată este indispensabilă integritatea morfo-funcţională a zonelor senzoriale primare, în cazul memoriei de lungă durată este vorba de participarea mai multor arii corticale. Un rol important revine proceselor neurochimice de la nivelul lobului frontal. Cortexul frontal, primind numeroase aferenţe de la nucleii talamici nespecifici, hipocamp, amigdală, girusul cingulat şi hipotalamus, reprezintă partea neocorticală a sistemului limbic implicată în comportament şi învăţare. Leziunile clinice sau experimentale practicate la nivelul lobului frontal de asociaţie se însoţesc frecvent de perturbări atât ale memoriei recente, cât şi ale manifestărilor emoţionale, de tipul impulsivităţii şi iritabilităţii exagerate. Lobotomia frontală la om este urmată de scăderea capacităţii de memorizare, a emotivităţii şi motivaţiei. La rândul lor, lobii temporali sunt depozitarii unui mare număr de informaţii, engramate mai mult în lobul stâng, decât în cel drept. Stimularea electrică a zonei temporale posterioare determină perturbarea evocării unor fapte din trecutul îndepărtat. Excitarea părţii anterioare a lobului temporal alterează capacitatea de fixare în memorie a amintirilor. Regiunea hipocampică este importantă mai ales pentru stocajul informaţiilor recente şi transferul acestora în memoria de lungă durată. Capacitatea de memorizare apare alterată şi în cazul leziunilor de lob parietal.

Stimularea cortexului temporo-parietal stâng perturbă evocarea verbală, respectiv extragerea din memorie a informaţiilor stocate, realizând o adevărată amnezie retrogradă. Faptul este explicabil dacă se are în vedere prezenţa la acest nivel a ariei asociative Wernicke, ca principal mediu al activităţii intelectuale. În ceea ce priveşte memoria vizuală, aceasta depinde în primul rând de aria gnozică din lobul occipital (aria 18). Studiul cazurilor cu leziuni occipitale a permis localizarea diferită pentru memoria obiectelor animate şi neanimate, precum şi pierderea capacităţii de revizualizare şi visare. Totodată, s-a precizat existenţa unei interacţiuni temporo-occipito-mezencefalo-diencefalice, cu rol în integrarea memoriei în timp şi spaţiu.

Dintre structurile subcorticale, corpul calos şi comisura anterioară participă la transferul şi stocarea difuză în emisferele cerebrale a memoriei de lungă durată. La rândul lor, nucleii talamici mediani dirijează informaţiile verbale mai mult spre emisferul stâng şi pe cele neverbale în emisferul drept. Stimularea nucleului pulvinar stâng provoacă pierderea retrogradă a memoriei recente verbale, în timp ce aceeaşi stimulare practicată în partea dreaptă nu influenţează memoria verbală, dar împiedică recunoaşterea figurilor.

Pe de altă parte, lezarea corpilor mamilari din hipotalamusul posterior determină pierderea capacităţii de memorare a informaţiilor noi, ca în cazul sindromului Korsakov uman (caracterizat prin amnezie anterogradă). De menţionat că hipotalamusul posterior intervine în procesele de memorare şi, prin rolul său, în menţinerea stării de veghe. Aceasta presupune integritatea formaţiunii reticulate, a cărei alterare poate duce la amnezii totale. Unii autori (Glickman, 1961) susţin că hipocampul şi amigdala participă la procesele de memorizare prin intermediul formaţiunii reticulate şi al circuitului cortico-subcortical reprezentat de bucla Papez, rinencefalo-diencefalică. Hipocampul, amigdala şi sistemul limbic, în general, realizează nu numai filtrarea şi stocarea informaţiilor, ci asigură şi suportul vieţii emoţionale. Pe această cale, stările psihice influenţează procesele de memorare. Se ştie că informaţiile cu suport afectiv pozitiv se reţin mult mai uşor decât altele.

20.11.2.3. **Bazele fiziologice ale memoriei**

Mecanismul de producere al proceselor de memorizare este insuficient cunoscut.

În cazul *memoriei primare*, s-au emis mai multe teorii care pun engramarea şi stocarea de scurtă durată a informaţiei fie pe seama circuitelor reverberante locale, fie a potenţării posttetanice.

Teoria circuitelor reverberante are la bază faptul că aria corticală stimulată continuă să emită potenţiale de acţiune ritmice şi după întreruperea excitantului pentru o scurtă perioadă de timp. Odată cu instalarea fenomenului de oboseală, la nivelul circuitului cortical local sau cortico-subcortical respectiv, memoria primară dispare. Acelaşi lucru pot realiza semnalele care interferează cu circuitul reverberant, cum sunt traumatismele craniene producătoare de stări comatoase, şocul electric şi anestezia. Acestea alterează evocarea informaţiilor recent engramate.

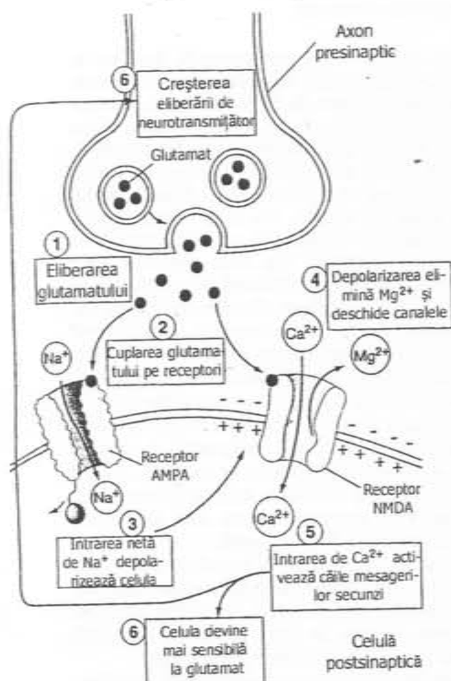


Fig. 20.29. Efectele cascadei ionice implicate în potenţarea sinaptică de lungă durată.

Teoria potenţării posttetanice pune memoria de scurtă durată pe seama creşterii tranzitorii a excitabilităţii sinapselor implicate în conducerea şi prelucrarea informaţiei ajunse la nivel cortical. Experimental, s-a constatat că stimularea tetanică a unei sinapse este urmată de creşterea excitabilităţii sale timp de câteva secunde sau minute. La baza fenomenului de potenţare posttetanică stă acumularea ionilor de calciu în teritoriul presinaptic şi eliberarea crescută a mediatorului chimic din butonul terminal, urmată de depolarizarea membranei postsinaptice. În general, potenţarea de lungă durată (LTP) se realizează cu participarea cascadei pre- şi postsinaptice ionice induse de glutamat (fig. 20.29). O participare a cAMP sau NO rezultată din activarea de către ionii de calciu a adenilat ciclazei ori nitroxid sintetazei este posibilă după unii autori.

Memoria secundară se realizează prin mecanisme fizice şi chimice diferite, mult mai complexe decât memoria primară. Acestea determină modificări anatomice macro- şi microscopice la nivelul scoarţei cerebrale. Macroscopic, s-a constatat involuţia zonelor corticale inactive şi îngroşarea acestora, produsă de stimularea intensă. Fenomenul a fost evidenţiat mai ales la nivelul cortexului vizual, în absenţa sau sub influenţa stimulilor luminoşi. La rândul lor, cercetările microscopelectronice au pus în evidenţă modificări ultrastructurale importante la nivelul sinapselor interneuronale corticale, reprezentate de creşterea numărului de terminaţii presinaptice, umflarea butonilor terminali şi intensificarea densităţii materialului din spaţiul sinaptic. Prin astfel de modificări sinaptice se asigură facilitarea circuitelor respective şi engramarea informaţiilor la nivelul nucleoproteinelor neuronale. Numeroase cercetări experimentale au demonstrat că în timpul procesului de învăţare prin condiţionare creşte conţinutul în ARN şi sinteza proteinelor la nivelul neuronilor care participă la acest proces. Întrucât inhibarea sintezei proteice cu actinomicină sau puromicină este urmată de ştergerea actelor motorii învăţate, s-a făcut presupunerea participării unor substanţe de natură proteică la procesele de memorare şi învăţare. Aceste substanţe cu structură peptidică, denumite conectine, posedă capacitatea de a stoca informaţii şi a realiza legături sinaptice temporare caracteristice învăţării. Sinteza lor la nivelul acizilor nucleici este activată de mediatorii chimici eliberaţi sub influenţa influxului nervos. Încorporarea aminoacizilor marcaţi creşte mai ales în hipocamp şi cortexul senzorio-motor. Repetarea consolidează legăturile sinaptice realizate de conectine, asigurând „bătătorirea" noii căi şi engramarea de durată a informaţiilor. După unii autori (Ungar, McConnel etc.), conectinele ar fi nu numai depozitoare, ci şi purtătoare de informaţii. Cu ajutorul unei astfel de conectine, denumită scotofobin, extrasă din creierul şobolanilor condiţionaţi la întuneric, s-a obţinut îmbunătăţirea procesului de învăţare la şobolanii supuşi condiţionării. Antiserul specific, din contră, tulbură profund memorarea şi învăţarea. Neurochimia memoriei de lungă durată nu se limitează însă la activarea sintezei unor peptide specifice, ci este mult mai complexă. Ea are la bază participarea unei game variate de alte substanţe biologic active, cum sunt glicoproteinele, fosfoproteinele neuronale sintetizate în exces sub acţiunea unor factori hormonali locali şi generali.

Dintre hormonii modulatori ai proceselor neurochimice de memorare, fac parte catecolaminele, ACTH, vasopresina, oxitocina, peptidele opioide etc. Atât catecolaminele cerebrale, cât şi cele circulante îmbunătăţesc memorarea şi învăţarea. Prin intermediul acestora acţionează aminele deşteptătoare, de tipul amfetaminelor, precum şi drogurile neuro-sedative pe bază de reserpină şi fenotiazine. În timp ce ACTH şi vasopresina cresc capacitatea de memorare a creierului, oxitocina exercită efecte inverse, de tip deprimant. La rândul lor, peptidele opioide (endorfine, enkefaline) acţionează ca şi oxitocina, în sens inhibitor, contribuind la producerea amneziei. Descărcările neurohormonale din timpul învăţării modulează astfel procesele de memorare, în funcţie de predominanţa hormonilor activatori sau inhibitori ai capacităţii de stocare, consolidare şi evocare a noilor informaţii. La producerea efectelor activatoare ale neurohormonilor participă sistemul adenilat ciclază-cAMP, stimulator al unei protein kinaze necesare atât biosintezei de conectine, cât şi fosforilării suprafeţei canalelor de potasiu cu răsunetul presinaptic corespunzător, scăderea conductanţei pentru potasiu şi creşterea acesteia pentru calciu. Difuziunea masivă a calciului în butonul sinaptic, determinând eliberarea crescută de mediator chimic, realizează îmbunătăţirea transmiterii sinaptice şi stocării de informaţii. Efecte inverse se produc în cazul activării sistemului guanilat ciclază-cGMP de către neurohormonii implicaţi în modularea memoriei în sens inhibitor.

Consolidarea memoriei de lungă durată necesită cel puţin 5–10 minute şi se realizează prin procesul de facilitare sinaptică de către impulsurile activatoare exercitate asupra teritoriului presinaptic. Alterarea dinamicii corticale prin şoc, convulsii sau anestezie, în acest interval de timp, previne consolidarea. Aceasta are la bază repetarea informaţiei respective, în vederea transferului memoriei primare în memorie secundară. Astfel, experienţa senzorială este fixată şi transformată în memorie de lungă durată. Un alt factor indispensabil consolidării memoriei este codificarea informaţiei şi depozitarea ei în asociaţie cu alte informaţii de acelaşi tip. Noile informaţii nu sunt stocate la întâmplare, ci sunt comparate cu cele vechi, pentru a se stabili diferenţele şi asemănările dintre ele. În felul acesta, atât fixarea şi consolidarea, cât şi recunoaşterea şi evocarea noilor informaţii vor fi favorizate. Când informaţia senzitivo-senzorială nu este întărită de impulsurile presinaptice facilitatoare, transmiterea şi stocarea acesteia diminuează până la dispariţie, datorită fenomenului de habituare sau obişnuinţă. Aceasta constă în descreşterea sau dispariţia unui răspuns preexistent, ca urmare a repetării stimulului care l-a declanşat. Habituarea, ca particularitate a memoriei, este denumită şi învăţare negativă, întrucât conferă sistemului nervos capacitatea de a învăţa să nu mai răspundă la stimulii care şi-au pierdut semnificaţia biologică. La nivel molecular, habituarea rezultă din închiderea progresivă a canalelor membranare de calciu şi reducerea difuziunii acestuia în butonul sinaptic, ca principal factor eliberator de substanţă mediatoare. Efecte inverse au loc în cazul facilitării sinaptice datorită creşterii permeabilităţii membranei presinaptice pentru ionii de calciu şi eliberării crescute de mediator chimic în teritoriul postsinaptic. Prin modificările fizice şi chimice de tip facilitator de la nivelul sinapselor interneuronale centrale se realizează trecerea de la memoria primară, de scurtă durată, la cea secundară, de lungă durată. În ambele cazuri, rolul cheie revine regiunii sinaptice şi maşinăriei chimice de la acest nivel, formatoare de substanţe specifice engramării, stocării şi conservării informaţiilor, ca bază de plecare a celor mai variate forme de activitate nervoasă superioară.

20.11.3. PROCESUL DE ÎNVĂŢARE

Învăţarea este procesul neurofiziologic prin care se realizează dobândirea unor noi cunoştinţe sau deprinderi pe bază de informaţie şi experienţă. Actul complex al învăţării permite animalelor superioare şi omului să se adapteze la mediul în care trăieşte şi să facă ceea ce nu puteau face înainte. El presupune preluarea de informaţii şi acumularea de cunoştinţe prin memorare, precum şi discriminarea a ceea ce este util de ceea ce este inutil sau periculos, în vederea elaborării reacţiilor comportamentale şi neuro-psihice adecvate. Dezvoltarea cunoştinţelor şi abilităţilor motorii, ca rezultat al învăţării, începe încă din perioada engramării dinamice a informaţiilor şi continuă cu modificările sinaptice structurale din timpul memoriei secundare, de lungă durată. Prin activarea ulterioară a sinapselor interesate în procesul de memorare, conţinutul memoriei poate fi restabilit, determinând răspunsurile corespunzătoare.

20.11.3.1. Modalităţi de învăţare

În general, învăţarea este de două feluri: asociativă şi neasociativă. În timp ce învăţarea asociativă necesită stabilirea unor relaţii predictive între stimuli, cea neasociativă se realizează fără intervenţia unor asemenea relaţii. Ambele se bazează pe repetare şi experienţă.

Învăţarea neasociativă. Cea mai simplă formă de învăţare neasociativă este habituarea (obişnuită), denumită şi învăţarea negativă. În esenţă, este vorba de scăderea progresivă a amplitudinii răspunsului după aplicarea repetată a aceluiaşi stimul. Ca exemplu poate fi dat reflexul de orientare produs de un stimul sonor, care se atenuează până la stingere dacă nu este însoţit de un eveniment asociat stimulului respectiv.

O altă formă de învăţare neasociativă o reprezintă facilitarea, sau sensibilizarea. Aceasta constă în creşterea răspunsului comportamental sau neuro-psihic, rezultată din asocierea unui stimul nociv cu unul neutru. Dacă la un câine sau o pisică se asociază un stimul sonor cu altul dureros, stimularea sonoră ulterioară va determina reacţii mai intense decât cele iniţiale.

Învăţarea asociativă. La rândul său, învăţarea asociativă se poate realiza fie prin condiţionare reflexă clasică, fie prin condiţionare operantă sau instrumentală. Bazele învăţării asociative au fost puse cu ajutorul reflexelor condiţionate descrise de Pavlov. Acestea sunt grefate pe fondul reflexelor înnăscute, necondiţionate.

Reflexele condiţionate se formează prin asocierea unui excitant necondiţionat cu unul la început indiferent. Excitantul indiferent devine condiţionat prin repetarea asocierii. Termenul de indiferent se referă la reacţia necondiţionată şi nu la valoarea sa absolută. Asocierea unui excitant necondiţionat cu un stimul indiferent sau condiţionat determină stabilirea de conexiuni interneuronale noi după un număr variabil de stimulări cuplate, urmate de apariţia reacţiei reflexe la aplicarea numai a excitantului condiţionat. Exemplul clasic este reflexul condiţionat salivar demonstrat de Pavlov la câini cu fistulă salivară. Stimulii condiţionaţi auditivi sau vizuali indiferenţi, asociaţi cu excitantul absolut (hrana), provoacă salivaţia reflex condiţionată după un număr de asocieri, ca urmare a conexiunilor temporare funcţionale create între centrul salivar subcortical şi aria corticală stimulată concomitent de către excitantul condiţionat (fig. 20.30).

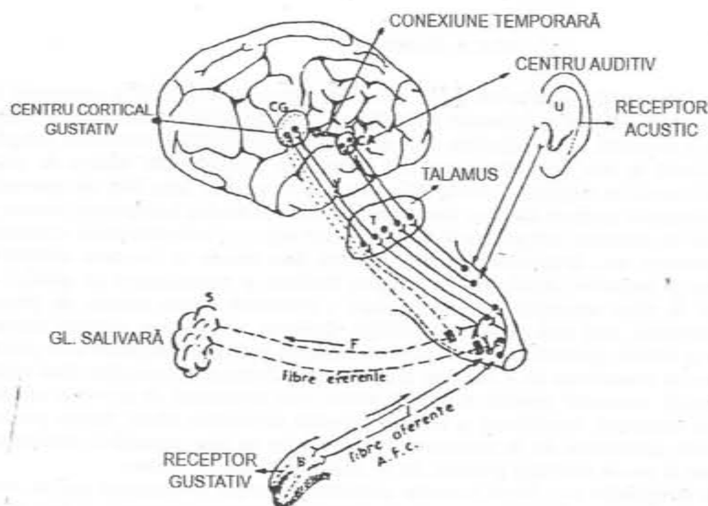


Fig. 20.30. Schema simplificată a mecanismului de elaborare a reflexului condiţionat salivar.

Prin procese neurofiziologice similare de condiţionare şi transfer al semnificaţiei semnalelor se realizează comportamentul responsiv şi învăţarea la om. Reflexele condiţionate se formează în decursul existenţei, însumând experienţa individuală şi cunoştinţele acumulate. Determinând reacţii comportamentale adecvate la situaţii care se repetă, ele îmbunătăţesc continuu funcţia de adaptare a organismului la condiţiile variabile ale mediului extern sau intern. Pentru ca învăţarea prin condiţionare să se realizeze în condiţii optime, este necesar ca între stimulul necondiţionat (absolut) şi cel indiferent (condiţionat) să existe anumite raporturi de timp. Astfel, stimulul condiţionat trebuie să preceadă cu puţin pe cel absolut, iar intensitatea lui să fie adecvată. Un şoc electric puternic, de exemplu, nu va putea deveni excitant condiţionat salivar, întrucât provoacă reacţii inverse, de inhibare a salivaţiei. Odată realizat, reflexul condiţionat trebuie întărit din timp în timp cu excitantul necondiţionat (absolut), pentru a se evita fenomenul de stingere a reflexului respectiv.

Din punct de vedere anatomo-fiziologic, condiţionarea clasică include cel puţin trei categorii de neuroni:

a) neuroni aparţinând căii aferente senzoriale necondiţionate;
b) neuroni aferenţi stimulaţi de excitantul condiţionat;
c) neuroni aferenţi care iniţiază şi realizează răspunsul reflex.

La aceştia se adaugă neuronii căii aferente nespecifice din formaţiunea reticulată, precum şi neuronii de asociaţie care realizează conexiunile temporare caracteristice condiţionării reflexe. La baza legăturii funcţionale nou-create stau modificări neurochimice şi plastice ale sinapselor interneuronale de tipul celor din memoria de lungă durată (creşterea şi înmulţirea prelungirilor dendritice şi axonale, umflarea butonilor terminali, îngustarea fantei sinaptice). Problema elaborării reflexelor condiţionate este, desigur, mult mai complexă, un rol important revenind circuitelor reverberante cortico-subcorticale, la care participă formaţiunea reticulată mezencefalică, structurile limbice şi nucleii talamici, alături de scoarţa cerebrală, ca principal loc de integrare şi elaborare a reacţiei reflexe condiţionate.

Studiul modificării EEG şi al potenţialelor evocate din timpul condiţionării a evidenţiat fenomenul de activare difuză electroencefalografică şi răspunsuri evocate în diferite arii corticale. Condiţionarea electrocorticală, evidenţiată de blocarea undelor alfa (reflex condiţionat de alfa-blocare), este împiedicat prin lezarea nucleilor talamici cu proiecţie difuză, sugerând sediul talamic al condiţionării reflexe. Unii autori (Gastaut) atribuie formaţiunii reticulate rolul de a forma conexiuni temporare prin condiţionare, întrucât atât stimulii necondiţionaţi, cât şi cei indiferenţi ajung la scoarţa cerebrală şi pe calea nespecifică a formaţiunii reticulate. Distrugerea sau blocarea acesteia suprimă reacţiile reflex-condiţionate.

Spre deosebire de excitantul absolut, care este specific, stimul condiţionat poate deveni orice agent capabil să excite structurile cortico-subcorticale, prin intermediul unui receptor oarecare. Acesta poate fi de natură senzitivo-senzorială sau abstractă, cum este cazul timpului înregistrat datorită fenomenelor ciclice din organism. Dacă se alimentează în mod repetat un câine şi i se suprimă la un moment dat alimentarea, acesta va prezenta reacţie reflexă la timpul corespunzător, datorită formării de legături condiţionate la timp. În general, reflexul condiţionat nu este o copie fidelă a celui necondiţionat, iar stimulul condiţionat nu se poate substitui complet celui necondiţionat în declanşarea reflexului.

Din punctul de vedere al teoriei informaţiei, se admite că, în timp ce excitantul necondiţionat duce de la început cantitatea mare de informaţii la centrii reflecşi superiori, stimulul condiţionat iniţial nu oferă încă o informaţie şi numai prin asociere repetată cu cel necondiţionat capătă valoare informaţională, ca urmare a transferului de informaţii de la excitantul necondiţionat.

Răspunsul obţinut este rezultatul interacţiunii mesajului transmis spre cortex, prin sistemele senzitivo-senzoriale specifice, cu experienţa anterioară, în vederea stabilirii semnificaţiei celei prezente şi elaborării mesajului eferent. În timp ce reflexul necondiţionat funcţionează ca un servomecanism cu structură constantă, reflexul condiţionat are la bază conexiunea temporară creată de asocierea repetată a doi sau mai mulţi excitanţi ajunşi la centrul reflex pe căi diferite. Prin repetare cuplată, stimulul indiferent devine semnificativ şi determinant al răspunsului condiţionat.

Învăţarea prin *condiţionare clasică,* astfel realizată, se desfăşoară în trei etape. Prima etapă, preliminară, priveşte modificarea atenţiei produse de apariţia excitantului neutru sau indiferent. În cea de-a doua etapă are loc transformarea acestuia în stimul semnificativ (condiţionat), la nivelul structurilor nervoase declanşatoare ale reflexului necondiţionat, ca urmare a asocierii şi receptării excitantului absolut cu cel indiferent. Etapa a treia constă în procesul de învăţare propriu-zisă a răspunsului neuro-efector la acţiunea excitantului condiţionat, fără participarea stimulului absolut.

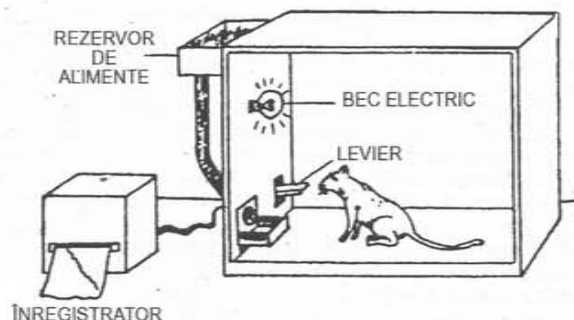


Fig. 20.31. Reflex condiţionat instrumental.

Spre deosebire de condiţionarea de tip clasic, generatoare de răspunsuri reflexe involuntare, condiţionarea instrumentală se realizează voluntar sau accidental.

Condiţionarea instrumentală stă la baza comportamentului operant descris de Skinner (1935). Caracteristica acestui tip de învăţare este apariţia răspunsului declanşat de subiectul însuşi, fără componentă reflexă necondiţionată determinată de stimulii externi. Deşi reacţiile pot fi influenţate de situaţii sau factori ai mediului ambiant, ele sunt întărite de diferite modalităţi de recompensă care le urmează. Întărirea poate fi pozitivă (plăcere, hrană, încuviinţare, bani etc.) sau negativă (durere, pedeapsă, ofensă sau jignire), ca urmare a modificării răspunsului reflex de către propriul său efect. Scăderea intensităţii reflexului condiţionat sau instrumental determinată de repetarea stimulului poartă numele de habituare (adaptare graduală).

Evenimentele care produc întărire sunt primare, secundare şi generalizate. Întăririle primare satisfac nevoi biologice, cum sunt hrana sau îndepărtarea de durere. Întăririle secundare au la bază o întărire primară care, prin condiţionare, a căpătat valoare de întărire proprie.

Ca exemplu poate fi dat sunetul unui clopoţel ce anunţă masa unei persoane informate. La rândul lor, întăririle generalizate au la bază evenimente asociate în trecut cu mai multe tipuri de întăriri primare sau secundare, cum ar fi banii, un gest de aprobare sau încuviinţare etc. Orice răspuns urmat de o astfel de întărire va fi în mod repetat memorat şi învăţat. Reîntărirea produsă de orice eveniment pozitiv sau negativ va contribui la consolidarea memorării şi învăţării.

Condiţionarea instrumentală sau operantă a fost demonstrată experimental de către Skinner (1935) la şobolani. Folosind o cuşcă prevăzută cu un mic levier şi un distribuitor de hrană declanşat prin intermediul levierului respectiv, acesta a observat că apăsarea, din întâmplare, pe levier, urmată de eliberarea hranei constituie pentru şobolan recompensa actului motor ce va fi repetat ori de câte ori îi va fi foame. Actul motor de apăsare pe levier produs de foame devine reflex condiţionat operant, pentru că el efectuează operaţia care procură recompensa.

Fenomene similare au loc în cazul unei pisici flămânde, plasată într-o cuşcă prin care se vede hrana situată în afară (fig. 20.31). Dacă în interiorul cuştii există un levier pentru deschiderea uşii, pisica agitată va acţiona pe dispozitivul respectiv, în cursul activităţii sale de explorare, în vederea obţinerii hranei. Deschiderea uşii constituie pentru animal un fapt atât de important din punct de vedere biologic, încât va fi memorizat şi reprodus ulterior cu mai mare precizie şi uşurinţă. Întărirea prin recompensă devine astfel condiţie obligatorie a formării şi evoluţiei reflexelor condiţionate operante. Ea asigură, printre altele, dresajul la scara animală. Având la bază fenomene motivaţionale volitive, învăţarea cu ajutorul acestei forme de condiţionare presupune participarea obligatorie a scoarţei cerebrale.

Răspunsurile condiţionării operante pot fi stinse, ca şi cele ale condiţionării clasice, dacă nu sunt întărite. Stingerea este un proces gradat, produs de lipsa întăririi anterioare. Pedeapsa, deşi constituie un instrument util de învăţare, nu trebuie opusă în mod necesar întăririi, întrucât poate determina efecte inverse asupra comportamentului. În mediul complex de viaţă, numeroşi stimuli indiferenţi devin, prin asociere cu alte forme de activitate ale organismului, excitanţi condiţionaţi producători de stereotipuri dinamice sau de noi reacţii condiţionate. Din punct de vedere EEG, nu sunt diferenţe semnificative între condiţionarea pavlovistă (clasică) şi cea operantă. Stabilind legături noi între stimulii repetaţi, din mediul extern sau intern, şi diversele acte înnăscute, reflexele condiţionate deţin un rol important atât în reglarea funcţiilor vegetative, cât şi în realizarea diferitelor forme de activitate comportamentală şi neuro-psihică dobândite prin învăţare. Substituirea stimulului condiţionat cu cuvinte care semnifică excitantul respectiv stă la baza condiţionării verbale.

Capacitatea de învăţare depinde nu numai de condiţionare, ci şi de nivelul de inteligenţă, ca facultate cognitivă înnăscută.

20.11.4. INTELIGENŢA

Inteligenţa poate fi definită drept capacitatea intelectuală înnăscută de înţelegere, rezolvare şi adaptare la noile probleme şi condiţii de viaţă. În afara factorului ereditar dominant, inteligenţa implică şi un factor ambiental, socio-cultural. Plecându-se de la această dublă participare, s-au descris două forme de inteligenţă. Prima, denumită şi inteligenţa A, priveşte eficienţa cerebrală înnăscută în determinarea vitezei şi nivelului dezvoltării intelectuale a copilului într-un mediu ambiant optim. Cea de-a doua formă este inteligenţa de tip B, formată pe bază de învăţare şi modulare a zestrei ereditare sub influenţa mediului înconjurător. Nivelul inteligenţei poate fi apreciat cu ajutorul testelor de inteligenţă (IQ), în funcţie de gradul de maturare a sistemului nervos, de capacitatea de învăţare şi rezolvare a situaţiilor sau problemelor formulate în acest scop. Dezvoltarea inteligenţei este completă la vârsta maturizării nervoase, trecând prin stadiile de inteligenţă senzorio-motorie până la 2 ani, de gândire preconceptuală între 2 şi 4 ani, gândire intuitivă între 4 şi 7 ani, de operaţii concrete (concepte, clase, relaţii etc.) între 7 şi 11 ani şi de operaţii formale abstracte, specifice adolescentului şi adultului. Ca şi învăţarea, inteligenţa, privită prin prisma teoriei holiste actuale, presupune integritate structurală, chimică şi funcţională a emisferelor cerebrale. Performanţele sale sunt afectate de fenomenele patologice de degenerare neuronală. Stabilirea nivelului de inteligenţă prezintă o deosebită importanţă socială.

20.11.5. GÂNDIREA

Gândirea, ca produs specific al creierului uman, reprezintă forma cea mai înaltă a cunoaşterii, care oferă posibilitatea reflectării realităţii şi proiectării acţiunilor viitoare. Depăşind senzorialul şi situându-se pe treapta superioară a activităţii logice, gândirea realizează pe baza informaţiilor acumulate reflectarea lumii materiale sub formă de idei, în vederea rezolvării permanente a problemelor ridicate de viaţă şi adaptării la solicitările mediului ambiant. Considerată ca formare de asocieri între idei, ea operează cu noţiuni care reflectă însuşirile esenţiale ale unui obiect sau fenomen din mediul înconjurător, extrase prin abstractizare. La rândul lor, noţiunile sunt grupate în diferite asocieri logice pe baza asemănării, contrastului, cauzalităţii, interdependenţei etc., desemnând legăturile existente între obiecte şi fenomene stabilite prin raţionamente inductive şi deductive. Bazele neurofiziologice, biofizice şi neurochimice ale gândirii sunt insuficient cunoscute. În afara integrităţii morfo-funcţionale a sistemului nervos central, ele presupun numeroase procese nervoase, cum sunt excitaţia şi inhibiţia, iradierea, concentrarea, inducţia reciprocă, memorizarea, analiza şi sinteza, generalizarea, abstractizarea, formarea legăturilor temporare între primul şi cel de-al doilea sistem de semnalizare etc. Corelarea, integrarea şi prelucrarea informaţiilor fiind trăsături fundamentale ale gândirii, substratul material al acestor procese este reprezentat de activarea circuitelor neuronale implicate în memorare, condiţionare şi învăţare din ariile nespecifice lobilor frontal, parietal şi temporal. Activarea este determinată fie de explorarea lumii obiective pe baza senzaţiilor, percepţiilor şi reprezentărilor formate în cursul activităţii practice, fie de informaţiile anterior stocate.

Prin procese de reverberaţie de-a lungul lanţurilor asociative neuronale, se realizează analiza, sinteza şi compararea noilor informaţii cu cele anterioare, până la stabilirea congruenţei acestora. Astfel, gândirea corelează şi integrează fenomene, informaţii şi diferite stări psiho-afective prezente cu elementele conştiente sau subconştiente engramate anterior, concretizându-se fie prin acte motorii, fie sub forma unor elaborări

ideative sau ideo-motorii (verbale). Ea este influenţată atât de mediul fizico-biologic, cât şi de cel social, întrucât se bazează nu numai pe experienţa proprie, ci şi pe cea a societăţii. Între gândire şi limbaj există o veritabilă unitate, deşi elemente de gândire sunt posibile şi în afara limbajului (gândirea intuitivă, neverbală). Ca exemplu pot fi date cazurile de afazie cu păstrarea capacităţii de memorizare, învăţare şi gândire. Fenomene inverse, de dezorganizare profundă a gândirii, sunt posibile în cazurile de leziuni frontale. Deşi limbajul nu este un mijloc indispensabil pentru efectuarea unor operaţii logice, el asigură comunicarea, fixarea şi acumularea rezultatelor cunoaşterii (gândirea verbală). De aceea, limbajul deţine un rol însemnat în dezvoltarea gândirii logice. „Limbajul, ca expresie materială a ideilor, este elementul formator al gândirii umane. Între limbajul gândit (interior) şi cel exprimat verbal (exterior) există o strânsă unitate. Primul poate fi însoţit de articulaţii verbale subliminare sau de manifestări electrice la nivelul muşchilor fonatori. Înregistrarea curenţilor de acţiune la nivelul laringelui în timpul efectuării unor operaţii mintale gândite pune adeseori în evidenţă descărcări electrice asemănătoare celor din timpul exprimării prin limbaj vorbit (exterior). Limbajul interior, precedând pe cel verbal, reprezintă, de fapt, procesul de gândire redus la elementele indispensabile gândirii verbale. Substratul neurofiziologic al relaţiilor existente între gândire şi limbaj este numai parţial comun, întrucât gândirea are sediu predominant în lobul frontal, foarte dezvoltat la om, în timp ce componenta centrală a limbajului se întinde de la baza circumvoluţiunii frontale ascendente (aria Broca) până la partea postero-superioară a lobului temporal din emisferul dominant. La acest nivel confluează căile neuronale asociative de la nivelul lobilor frontal, parietal, temporal şi occipital, formând aria interpretativă generală sau aria gnozică, descrisă de Wernicke. Distrugerea ariei Wernicke din emisferul nedominant este urmată de pierderea funcţiilor intelectuale, începând cu incapacitatea de a citi şi sfârşind cu tulburarea profundă a gândirii logice, până la demenţă. Stimularea electrică a ariei Wernicke alterează, de asemenea, funcţiile gnozică şi interpretativă ale scoarţei cerebrale, determinând halucinaţii auditive sau vizuale. Pe baza acestor dovezi clinico-experimentale, se admite că raţionamentul intelectual şi remanierea lui continuă în funcţie de noile informaţii realizează activitatea integrată a scoarţei cerebrale la nivelul ariei interpretative generale Wernicke din emisferul nedominant. Tulburările proceselor complexe de gândire pot fi de conţinut (obsesii, idei prevalente sau delirante), de ritm (accelerare sau lentoare ideativă), de coerenţă şi de expresie verbală sau grafică. Ele au cauze variate şi sunt consecinţa alterărilor metabolice şi funcţionale extinse, de regulă, şi la alte zone cortico-subcorticale decât cele fronto-parieto-temporale, care asigură funcţiile gnozică şi interpretativă ale creierului.

Deşi există o distribuţie egală a ariilor corticale la nivelul ambelor emisfere cerebrale, acestea prezintă un oarecare grad de specializare. În timp ce emisfera stângă este dominantă pentru controlul motor fin în vederea asigurării perfomanţelor motorii, logice şi analitice, emisfera dreaptă asigură percepţia holistică, spaţială, artistică şi relaţională. Nu întâmplător, majoritatea subiecţilor sunt dreptaci, întrucât emisfera stângă controlează activitatea motorie a jumătăţii drepte a corpului uman. În prezent se admite că emisfera stângă dominantă predomină la gânditori, iar cea dreaptă la creatori.

20.11.6. VORBIREA

Vorbirea constituie principala modalitate de exprimare şi comunicare a diferitelor forme de activitate neuro-psihică umană. Împreună cu exprimarea grafică şi gestică, vorbirea asigură limbajul oral, scris sau gestual, ca manifestări specifice de comunicare interumană. Depăşind limitele sistemelor de comunicare proprii animalelor, creierul uman posedă capacitatea de a transmite prin vorbire diversele semnale codificate, stabilite convenţional sub influenţa factorilor de mediu ambiental, familial şi social.

Vorbirea reprezintă sinteza organică a proceselor fonematice (de percepere a sunetelor legate de vorbire), semantice (de înţelegere a semnificaţiei cuvintelor), propoziţionale (de stabilire a raporturilor corecte între cuvinte) şi conceptuale (simbolice) a cuvintelor folosite. Ea evoluează de la simpla emitere de sunete cu modulaţii reduse şi uniforme, ca rezultat al existenţei unui reflex motor înnăscut, până la stadiul de vorbire articulată, coerentă, cu particularităţi individuale şi caracteristici locale, perfectibile în tot cursul vieţii.

Funcţiile limbajului, în general, şi ale vorbirii, în particular, sunt: comunicativă, cognitivă, emoţional-expresivă şi imperativ-persuasivă (ordine, invitaţie, rugăminte, sfat etc.).

Vorbirea începe spre sfârşitul primului an de viaţă prin imitarea cuvintelor auzite, ceea ce presupune integritatea sistemului auditiv. Dacă pronunţia nu este fidelă, prin comparare auditivă şi corectări repetate de articulare se ajunge la pronunţarea corectă a cuvintelor. Însuşirea vocabularului se realizează prin condiţionare reflexă, cuvântul pronunţat fiind asociat în mod repetat cu vederea obiectului sau persoanei pe care o reprezintă. Ulterior, copilul reuşeşte să arate obiectul sau persoanele al căror nume se pronunţă, recunoscându-le ca urmare a asocierilor audio-vizuale. În felul acesta, se constituie limbajul vorbit, care se îmbogăţeşte progresiv prin învăţare. Substituindu-se primului sistem de semnalizare, cuvintele devin, după expresia lui Pavlov, „semnale ale semnalelor", iar vorbirea reprezintă cel de-al doilea sistem de semnalizare.

În elaborarea limbajului vorbit este indispensabilă participarea aparatului auditiv. În acest sens pledează faptul că surdul din naştere rămâne mut şi că surditatea survenită sub 5 ani determină pierderea limbajului articulat. La rândul său, limbajul scris începe să se dezvolte la vârsta de 5–6 ani, elaborarea sa realizându-se prin mecanisme reflex condiţionate analoage celor ale limbajului oral. Scrisul are la bază însuşirea imaginilor vizuale ale literelor, cifrelor şi cuvintelor prin învăţare, dublată de stabilirea relaţiilor dintre cuvintele auzite şi cele scrise. Atât limbajul vorbit, cât şi cel scris comunică mesaje care se referă la modul de reflectare a realităţii obiective în sistemul nervos central, sub forma unor simboluri exprimate verbal sau grafic.

Bazele neurofiziologice ale vorbirii sunt incomplet elucidate. Aferenţele senzitivo-senzoriale auditive, vizuale, tactile, kinestezice etc., ajunse sub forma impulsului nervos modulat în amplitudine şi frecvenţă la nivelul zonelor corticale de proiecţie specifică, sunt integrate, analizate şi decodate, dând naştere percepţiilor primare respective. De la nivelul zonelor corticale specifice, informaţiile decodate sunt dirijate prin intermediul ariilor interpretative din jur la zonele de alegere, formare şi exprimare a cuvintelor din emisferul dominant, în vederea încodării şi elaborării comenzilor neuro-efectoare motorii spre organele fonatorii emiţătoare de sunete articulate. Aceste zone sunt reprezentate de aria vorbirii Broca, situată la baza circumvoluţiei frontale ascendente (aria 44 – Brodman) şi de aria interpretativă generală, sau gnozică, descrisă de Wernicke la nivelul zonei postero-superioare a lobului temporal. De fapt, întreaga suprafaţă corticală fronto-temporo-parieto-occipitală dintre centrul vorbirii (Broca) şi aria interpretativă Wernicke constituie dispozitivul nervos al limbajului vorbit (fig. 20.32).

Numeroase observaţii clinice confirmate de cercetări clinico-experimentale au demonstrat lateralizarea vorbirii. În timp ce leziunile emisferului stâng produc afazie, cele ale emisferului drept nu determină decât excepţional tulburări afazice. Pe această bază s-a conchis că emisferul stâng este dominant la persoanele dreptace şi invers la cele stângace. La aproximativ 90–95% din persoanele sănătoase, emisferul stâng este dominant. La acestea, aria interpretativă Wernicke din partea stângă este cu peste 50% mai mare decât cea a emisferului drept.

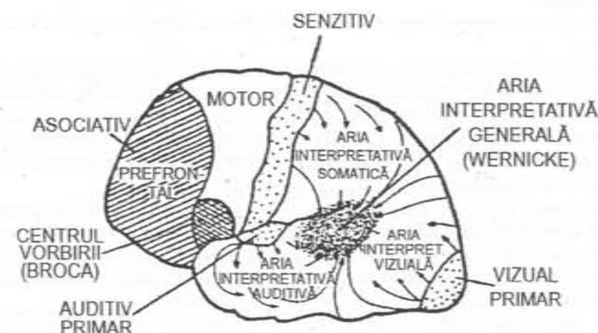


Fig. 20.32. Dispozitivul nervos central al limbajului vorbit.

Localizarea nefiind riguroasă în multe cazuri și, mai ales, la ambidextri, atât leziunile emisferului stâng, cât și ale celui drept produc afazie. La rândul său, afazia este predominant motorie, sau de exprimare, în cazul lezării ariei Broca, din cauza relațiilor sale de imediată vecinătate cu cortexul motor, care controlează mușchii feței, limbii, palatului și laringelui. Pacientul înțelege în acest caz cuvintele auzite sau scrise, dar este incapabil să le pronunțe, chiar dacă nu prezintă paralizia mușchilor respectivi. În majoritatea cazurilor, afazia motorie se însoțește de hemiplegie dreaptă, datorită extinderii leziunilor corticale. Când acestea privesc aria interpretativă Wernicke, afazia este de tip senzorial. Bolnavul aude ce i se spune, dar nu înțelege sensul cuvintelor, prezentând surditate verbală. Totodată, nu înțelege semnificația cuvintelor scrise, tulburare denumită cecitate verbală, sau alexie. Fenomenele afazice se însoțesc, în astfel de cazuri, de scăderea capacității intelectuale. Polimorfismul tulburărilor afazice depinde de extinderea leziunilor nervoase create de vicierea irigației asigurate de artera silviană. Componenta corticală a limbajului vorbit acționează prin intermediul căilor nervoase motorii asupra musculaturii organelor fonatorii, de producere și articulare a sunetelor. Acestea aparțin aparatului respirator, pe de o parte, și segmentului superior al tubului digestiv, pe de altă parte. Vorbirea la nivelul periferic se realizează în timpul expirului, cu participarea a trei principale sisteme:

– sistemul energetic (respirator), care asigură producerea sunetelor la nivelul aparatului generator, reprezentat de mușchii expiratori;

– sistemul generator de sunete, cu o componentă tonală (laringe și corzi vocale) și alte generatoare de zgomote (buze, limbă, dinți, palat dur și văl moale);

– sistemul rezonator, reprezentat de cavitățile modulatoare (gură, faringe-laringe) și nemodulatoare (cavitate nazală și nazo-faringe).

Producerea sunetelor la nivelul laringelui ca organ al fonației este prezentată la subcapitolul consacrat fenomenelor accesorii ale respirației.

20.11.7. AFECTIVITATEA

Afectivitatea cuprinde totalitatea trăirilor afectiv-emoționale care reflectă atitudinea și relațiile subiective față de realitatea obiectivă. Având caracter pregnant subiectiv, afectivitatea se manifestă sub forme variate de dispoziții, emoții, sentimente, afecte și pasiuni.

Dispozițiile sunt trăiri afective latente, legate de starea funcțională a organismului, reflectând gradul de adaptare la factorii de ambianță. Emoțiile sunt reacții afective puternice, de scurtă durată, create de situații neprevăzute ale organismului. Ele se manifestă sub diferite stări afective, negative și pozitive, de la anxietate și furie, până la plăcere și fericire.

Sentimentele sunt manifestări afective specifice omului, ce reflectă relațiile complexe interumane și cu mediul înconjurător, în general.

Afectele sunt trăiri emoționale intense, bruște și de scurtă durată, însoțite de modificări gestuale (somatice) și neuro-vegetative.

În sfârșit, pasiunile sunt stări afective intense și stabile, cu impuls puternic volițional spre activitate.

Toate formele de comportament afectiv-emoțional au un puternic suport motivațional, care direcționează diversele forme de activitate ale individului spre satisfacerea dorințelor biologice sau spirituale ale acestuia. Ele se răsfrâng nu numai asupra activității psihice, ci și asupra organelor interne, prin intermediul sistemului nervos vegetativ și al verigii neuro-endocrine. Datorită interdependenței dintre trăirile afectiv-emoționale și cele somatice, emoțiile dețin un loc important în patogenia bolilor psiho-somatice.

Dereglările somatice de cauză psiho-emoțională se realizează pe trei căi principale: neuro-motorie somatică, neuro-vegetativă și hormonală, cu participarea complexului hipotalamo-hipofizar și a glandelor subordonate acestuia. Ca urmare a stării de hiperactivitate somato-vegetativă și neuro-endocrină, apar fenomene de hiperexcitabilitate musculară, anxietate, insomnii, urmate de oboseală, palpitații, constipație, spasme dureroase ale musculaturii tubului digestiv, hipertiroidie, dismenoree.

Formațiunile nervoase implicate în afectivitate alcătuiesc ansamblul cortico-subcortical denumit *sistem limbic* sau *„creier emoțional"*. Acesta este format din numeroase structuri nervoase: paleocorticale (hipocampul, cornul Ammon, lobul piriform, bulbul olfactiv, girusul dințat, girusul cingulat), subcorticale (amigdala, aria septală, nucleii anteriori talamici, nucleii hipotalamici, nucleii reticulari mezencefalici) și

neocorticale, aparținând cortexului asociativ prefrontal. Dispuse sub forma a două inele în jurul formațiunilor diencefalo-mezencefalice, structurile paleocorticale asigură legătura dintre neocortex și partea inferioară a sistemului limbic, în centrul căruia se găsesc nucleii hipotalamici.

Bucla închisă, formată de conexiunile neuronale dintre hipocamp, fornix, corpii mamilari hipotalamici, nucleii talamici anteriori, cortexul cingulat și înapoi la hipocamp, constituie circuitul sau bucla Papez. Prin intermediul acesteia se realizează componenta psiho-emoțională a diverselor forme de comportament. Fenomenul de postdescărcare prelungită de la acest nivel explică durata mai mare a răspunsului emoțional decât a stimulului care l-a declanșat.

Sistemul limbic și, în special, nucleul amigdalian reglează comportamentul afectiv al individului. Leziunile bilaterale ale zonei amigdalo-hipocampice sunt urmate de amnezie și agnozie vizuală, însoțite de hipersexualitate. Excitarea electrică determină creșterea debitului verbal și percepții senzoriale plăcute. Stimularea nucleului amigdalian provoacă, din contră, o senzație de frică, urmată de furie. La animale, excitarea amigdalei hipocampului, talamusului și tegumentului mezencefalic produce frică, iar cea a septului și regiunii preoptice provoacă plăcere. Complexul neural hipotalamic exercită o puternică funcție moderatoare asupra comportamentului afectiv. Distrugerea sa determină hiperactivitate și hiperemotivitate în cazul suprimării nucleilor hipotalamici anteriori. Efecte similare apar în cazul stimulării hipotalamusului postero-lateral, însoțite de tahicardie, creșterea presiunii sanguine și reacții motorii de furie și agresivitate (luptă). La producerea acestora participă sistemul nervos simpatic, prin intermediul căruia se realizează modificările organice din emoții (fig. 20.33). În timp ce stimularea hipotalamusului antero-median provoacă liniștirea animalului, cea a nucleilor periventriculari determină reacții de teamă și pedeapsă. Un rol important revine hipotalamusului și în producerea senzației de plăcere, respectiv de recompensă. Excitarea repetată a unui nucleu din hipotalamusul ventro-median, prin intermediul electrozilor cronici generatori de senzații plăcute, determină animalul de experiență să se autostimuleze prin închiderea circuitului electric, cu ajutorul unui levier pe care apasă cu frecvență crescândă de până la 10 000 pe oră (Olds, 1961).

La rândul său, cortexul frontal determină modificări în comportamentul emoțional, îmbogățind și amplificând reacțiile emotive necondiționate cu altele condiționate sau evocând emoții pe baza unor amintiri și situații trăite în trecut. În general, scoarța cerebrală exercită, ca și rinencefalul, o acțiune inbibitoare asupra formațiunilor nervoase diencefalice. La animalele decorticate, reacțiile emotive sunt mai brutale, căpătând un caracter violent (pseudofurie). În timpul stărilor de încordare emoțională se produc fenomene electrice de activare corticală, reprezentate de dispariția undelor alfa pe EEG. Cortexul, la rândul său, poate controla, modula și adapta până la un punct comportamentul afectiv în condițiile impuse de mediul extern sau intern.

Exprimarea stărilor emoționale se realizează pe căi multiple, voluntare și involuntare, începând cu expresia feței și a vocii și sfârșind cu modificările unor funcții vegetative (ritmul cardiac, temperatura cutanată, colorația tegumentelor etc.) și endocrine (hipersecreția de catecolamine, ACTH, corticoizi etc.).

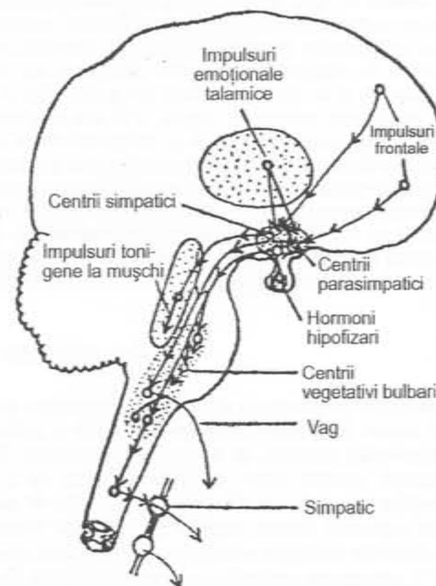


Fig. 20.33. Influențe cortico-subcorticale asupra descărcărilor simpatice periferice.

20.12. LICHIDUL CEFALORAHIDIAN

Cavitatea craniană şi medulară are un volum de aproximativ 1 650 ml, din care doar 140–150 ml sunt ocupaţi de lichidul cefalorahidian (LCR). Acesta se găseşte în ventriculii cerebrali, cisterne şi spaţiul subarahnoidian din jurul creierului şi măduvei spinării. Formarea sa are loc la nivelul plexurilor coroide şi suprafeţelor ependimare ale ventriculilor cerebrali, depinzând de intensitatea proceselor de ultrafiltrare a plasmei şi de transport activ al ionilor de sodiu prin celulele epiteliale care căptuşesc plexurile coroide la exterior. Trecerea ionilor de sodiu şi clor de pe faţa externă a plexurilor în LCR este urmată de cea a apei şi, în mai mică măsură, de trecerea glucozei. Procese inverse de deplasare a ionilor de potasiu şi bicarbonat au loc concomitent spre teritoriul capilar. LCR astfel format prezintă concentraţia sodiului şi presiunea osmotică egale cu ale plasmei; clorul este cu aproximativ 15% mai crescut decât în plasmă, iar potasiul şi glucoza, cu 30–40% mai reduse ca în plasmă.

Din cei 500 ml de LCR formaţi zilnic, 2/3 sunt absorbite la nivelul cililor arahnoidali.

Aceştia se găsesc sub formă de prelungiri microscopice digitalice, concentrate la nivelul granulaţiilor arahnoidiene proeminente în sinusuri. Funcţia limfatică de drenaj al plasmei interstiţiale este supleată în cazul creierului de spaţiile perivasculare, ca puncte de trecere spre teritoriul subarahnoidian şi, de aici, în venele cerebrale, prin cilii arahnoidali. Curgerea LCR este de tip turbulent, din ventriculii laterali în ventriculul III, prin gaura Monro, şi spre ventriculul IV, prin apeductul Sylvius. De aici, LCR coboară, prin foramenul lateral Luscka şi foramenul medial Magendie, spre cisterna magna, de unde difuzează apoi în spaţiile subarahnoidiene cerebrale şi perimedulare, precum şi în canalul ependimar.

Presiunea LCR prezintă în poziţie orizontală o valoare medie de 130 mm apă (10 mmHg), cu variaţii între 70 şi 180 mm apă.

Reglarea presiunii LCR este insuficient cunoscută. Ea pare a fi dependentă de intensitatea proceselor de absorbţie de la nivelul cililor arahnoidali. Aceştia se comportă ca veritabile valve, ce direcţionează întoarcerea LCR în sângele venos, cu o presiune doar de câţiva mmHg, superioară presiunii venoase. Alterarea funcţiei de resorbţie a cililor în unele stări patologice (tumori, infecţii etc.) este urmată de creşterea presiunii LCR. Determinarea acesteia se face prin puncţie lombară în poziţie culcat pe o parte, cu ajutorul manometrului Claude.

Intensitatea schimburilor lichidiene la nivel cerebral depinde de integritatea structurală şi funcţională a barierei hemato-encefalice, pe de o parte, şi a barierei hemato-lichidiene, pe de altă parte.

Bariera hemato-encefalică este bariera dintre sânge şi ţesutul nervos propriu-zis. Ea este constituită din microstructuri specializate, care împiedică o parte din substanţele solvite în plasmă să ajungă la neuroni. Excepţie fac doar zonele lipsite de barieră hemato-encefalică (aria postrema, eminenţa mediană, organul subfornical sau organul vascular al laminei terminale), permeabile la hormonii peptidici periferici.

La rândul său, bariera hemato-lichidiană, deşi reprezintă doar 1 /5 000 din suprafaţa mare a barierei hemato-encefalice, deţine rolul principal în formarea LCR. Plexurile coroide, ca principal constituent al acesteia, prezintă pori la nivelul endoteliului capilar, cu diametrul de 110–120 Å, şi vezicule de pinocitoză, de 250 Å. Graţie acestora, coeficientul de filtrare a apei la nivelul plexurilor coroide este de 4 ori mai mare decât în restul creierului.

Ependimul care tapetează ventriculii cerebrali, reprezentând structura prin care comunică cele două bariere, asigură legătura între LCR şi spaţiul interneuronal, estimat la 12% din masa cerebrală.

Funcţiile LCR sunt multiple. În primul rând, LCR îndeplineşte un rol mecanic, de protecţie a ţesutului nervos cerebral contra traumatismelor. În al doilea rând, el este loc de revărsare şi transport al unor hormoni de la locul de secreţie la locul de acţiune, ca în cazul deplasării hormonilor pineali la hipotalamus. La rândul său, compoziţia chimică a LCR influenţează profund funcţiile ţesutului nervos cerebral. Ca exemplu se poate menţiona creşterea cu numai 0,05 unităţi a pH-ului LCR, urmată de intensificarea de 4 ori a ventilaţiei pulmonare.

Efecte activatoare sau inhibitoare se obţin în cazul administrării intracerebro-ventriculare a unor hormoni.

Importanţa fiziologică a barierei hemato-encefalice constă în protejarea ţesutului nervos cerebral de substanţele dăunătoare din sânge, începând cu produşii toxici de degradare şi sfârşind cu hormonii sau mediatorii chimici circulanţi. În unele condiţii patologice (tumori hipofizare invazive), bariera se poate deschide, determinând creşterea concentraţiei serice a hormonilor secretaţi în exces.

21. ELEMENTE DE FIZIOLOGIE AMBIENTALĂ

Organismul şi mediul formează un tot inseparabil.
CL. BERNARD

21.1. HOMEOSTAZIE ŞI ADAPTARE

Generalităţi. Organismul şi mediul în care trăieşte acesta constituie binomul fundamental al ecologiei (etimologic: gr. *oikos* = casă şi *logos* = ştiinţă). Aflată actualmente în plină dezvoltare, ecologia are ca obiect studiul ştiinţific al raporturilor fiinţelor vii cu mediul lor natural, dar şi apărarea acestui mediu în condiţiile societăţii moderne, industrializate. Mediul, prin factorii săi de o extremă diversitate, determină reacţiile fiziologice de adaptare ale organismului. Cunoaşterea diversităţii şi amplitudinii acestor reacţii, a limitelor în care ele fac posibilă menţinerea homeostaziei organismului reprezintă o preocupare constantă a fiziologilor. Datele existente în prezent permit diferenţierea unei ramuri distincte a fiziologiei, care ar putea fi intitulată *fiziologie ambientală*, sau, pentru a accentua filiaţia sa din ecologie, drept *ecofiziologie*. În mod obişnuit, cărţile de sinteză din domeniul fiziologiei, asemenea celei de faţă, nu conţin capitole distincte referitoare la acţiunea factorilor normali ai ambianţei asupra organismului, aceste date fiind dispersate în cadrul fiziologiei sistemelor din organism, funcţie de acţiunile cele mai caracteristice ale factorilor de mediu respectiv. În realitate, conturarea certă a unei ramuri a fiziologiei referitoare la natura şi mecanismele răspunsurilor organismului la multipli factori de mediu ne obligă la redactarea prezentului capitol. Înainte de a examina aceşti factori este necesară o delimitare în raport cu alte domenii ale medicinei, pentru care studiul factorilor respectivi reprezintă, de asemenea, domenii de preocupare. Dintre disciplinele fundamentale, biofizica are ca obiect şi studiul acţiunii unor astfel de factori, utilizând în acest scop concepte şi metode adecvate: igiena, cu diversele direcţii de evoluţie, începând cu igiena generală şi continuând cu igiena muncii, sau chiar tendinţele moderne de dezvoltare ale epidemiologiei. Se conturează, astfel, o abordare interdisciplinară a complexei interacţiuni mediu-organism. Cât aparţine, din acest teritoriu, fiziologiei? Evoluţia actuală a cunoaşterii a estompat frontierele tradiţionale şi, încercând să precizăm această delimitare, vom menţiona că factorii de mediu trebuie luaţi în consideraţie de către fiziolog în măsura în care ei intervin în determinismul funcţiilor normale ale organismului.

O analiză a implicării factorilor ecologici în domeniul fiziologiei este dificilă, deoarece omul nu intră în scena ecologică ca oricare animal, aşa cum observa H. Dorst. El introduce cultura sa materială ce modifică mediul până la efectuarea acestuia, diferenţă esenţială în raport cu celelalte vieţuitoare. Omul s-a adaptat la condiţii de viaţă din cele mai diverse şi s-a răspândit pe tot pământul într-o epocă foarte precoce din istoria sa, fapt inexplicabil dată fiind slaba densitate a populaţiei în perioada respectivă. Ca urmare, el a reuşit să reziste la agresiunea unor factori fizici externi, în cadrul unor ecosisteme dintre cele mai variate.

Colonizarea unor medii foarte diverse a avut consecinţe profunde în fiziologia umană, datorate factorilor fizici (îndeosebi temperaturi extreme, umiditate, radiaţii, variaţii ale presiunii atmosferice) şi consecutive regimurilor alimentare impuse de calitatea produselor posibile în mediile respective. În consecinţă, multe etnii prezintă caractere genetice particulare, care le procură avantaje incontestabile pentru

a rezista la unii factori agresivi din mediile în care acestea s-au stabilit. Exemplele sunt numeroase şi ne oprim doar la câteva: în cea mai mare parte a etniilor rămase la o civilizaţie preindustrială, unele constante fiziologice, cum este colesterolemia, se menţin mai favorabile decât la europeni şi americani; ca urmare, afecţiunile cardio-vasculare sunt rare sau chiar necunoscute; greutatea corporală nu creşte, în general, cu vârsta, indiferent de regimul alimentar. Este cazul pigmeilor africani, care trăiesc în păduri dense şi sunt aproape exclusiv vegetarieni. Cu toată starea sanitară submediocră, ei probează o rezistenţă extraordinară, justificată de constantele fiziologice. Grupurile de agricultori din estul Africii, cu regim, de asemenea, predominant vegetarian, nu cunosc ateroscleroza şi infarctul miocardic. Mai curios este faptul că alte grupuri, din aceeaşi regiune, ca tribul Masai, deşi consumă în primul rând carne şi lapte, cu o importantă absorbţie cotidiană de colesterol, nu suferă de boli cardio-vasculare. Membrii acestui trib prezintă o adaptare surprinzătoare a metabolismului colesterolului, în sensul absenţei oricărei sinteze endogene. Exemplele pot continua.

În raport cu civilizaţiile preindustriale, condiţiile de mediu, îndeosebi în Europa şi America de Nord, au fost substanţial modificate prin poluarea consecutivă activităţilor industriale şi chiar existenţei unor factori poluanţi în mediul casnic. Un răspuns fondat pe supoziţia că viaţa modernă conţine factori care solicită continuu mecanismele homeostazice, uneori până la depăşirea resurselor de adaptare a omului, este dificil, aşa cum este simplist să se opună calmul relativ al vieţii rurale cu agitaţia oraşelor. Argumentele ştiinţifice în cercetarea relaţiei om-mediu se obţin cu dificultate, obligând la o vastă investigaţie interdisciplinară. Pentru caracterizarea interacţiunii organism-mediu, sunt necesare câteva delimitări terminologice; descriptiv, se disting un mediu general, sau macro-mediu al zonei topografice studiate, şi un micro-mediu. Micro-mediul este determinat de caracteristicile locale ale mediului, consecutive particularităţilor luminii solare, radiaţiilor, umidităţii aerului şi solului, curenţilor de aer, existenţei unor concentraţii de substanţe favorabile sau defavorabile vieţii. Aceste micro-medii posedă microclimatul lor particular în raport cu climatul general (macroclimat) al regiunii. Iniţial, termenul de microclimat se referea la factorii de climat aerian, dar în ecologia modernă el a dobândit o semnificaţie mai completă, înglobând microclimatul termic, hidric, osmotic, salin, al microelementelor etc.

Când se studiază un mediu natural, de obicei se efectuează o distincţie didactică între *factorii abiotici* şi cei *biotici*. Factorii abiotici sunt reprezentaţi de lumină, temperatură, umiditatea aerului, compoziţia chimică a apei, presiunea atmosferică şi hidrostatică, structura fizică şi chimică a solului. Factorii biotici sunt determinaţi de prezenţa, alături de un organism, a organismelor din aceeaşi specie sau din specii diferite, care exercită asupra acestuia o concurenţă, o competiţie. Alţi factori biotici depind de fiziologia organismului considerat: ritm de creştere, alimentaţie, reproducere, durată de viaţă, capacităţi metabolice diverse, ritmuri endogene de activitate, posibilităţi de deplasare.

În realitate, factorii abiotici sunt puternic influenţaţi de factorii biotici, respectiv de prezenţa organismelor. Pentru animale, inclusiv pentru om, aproape toţi factorii abiotici ai mediului sunt triaţi, filtraţi, modificaţi prin vegetaţie, care constituie pentru faună deopotrivă o sursă de hrană, ca şi de oxigen şi de adăpost.

Dezvoltarea recentă a psihofiziologiei şi etologiei ca ştiinţă a comportamentului (se ştie că trei cunoscuţi etologi au primit în anul 1973 premiul Nobel pentru fiziologie şi medicină) permit acordarea unui loc distinct, în cadrul ecofiziologiei, factorilor de mediu de ordin psihic. Omul, cu psihismul său evoluat, reuşeşte să controleze în mare măsură o serie de factori ai mediului înconjurător. Dacă luăm în consideraţie controlul aproape total exercitat de om asupra biosferei, acceptăm raţiunea pentru care în ecologie se acordă un loc particular factorilor psihici.

Homeostazie şi adaptare. Pentru caracterizarea acţiunii globale a factorilor de mediu asupra organismului, se impune delimitarea a două concepte fundamentale: homeostazie şi adaptare.

Organismele nu se supun niciodată pasiv la acţiunea factorilor din mediu, chiar fiinţele cele mai primitive tinzând să reacţioneze la aceste forţe prin diferite modalităţi de adaptare. Caracteristicile acestei adaptări reprezintă individualitatea fiecărui organism şi sunt responsabile de conservarea sănătăţii sau, dimpotrivă, de apariţia bolii. Faţă de variaţiile mari ale factorilor de mediu, organismele şi-au creat o constantă de structuri şi funcţii, pentru ca în orice împrejurări să poată rămâne în viaţă, să se adapteze şi să se autoconserve.

Claude Bernard a afirmat primul, cu claritate, că viaţa şi sănătatea depind de capacitatea organismului de a menţine constanţa mediului intern, într-un mediu ambiant variabil.

Starea de echilibru a mediului intern constituie condiţia de bază a existenţei, adaptării şi evoluţiei organismelor vii. Acestea sunt sisteme deschise, în perpetuă remaniere şi acţiune reciprocă cu mediul înconjurător. Concepute în timp şi spaţiu şi privite prin prisma nivelurilor de organizare a materiei vii, noţiunile de echilibru şi constanţă a mediului intern au reprezentat adevăruri fundamentale, care au contribuit substanţial la progresele actuale ale fiziologiei. Ulterior, Walter B. Cannon, preluând şi dezvoltând conceptul de constanţă a mediului intern, insistă asupra importanţei sistemelor de reglare ce permit organismului să reacţioneze util la stimulii furnizaţi de mediu şi să se adapteze la condiţiile impuse de acesta. El a admis că adaptarea fiziologică consecutivă reacţiilor biologice provoacă în mod inevitabil o serie de modificări interne, care pot îndepărta temporar organismul de starea ideală de constanţă a mediului intern, definind astfel noţiunea de *homeostazie*. Cuvântul homeostazie vine de la grecescul *„homoios"* (asemănător) şi *„stasis"* (stare) şi semnifică păstrarea unei stări asemănătoare cu ea însăşi. Homeostazia conferă stabilitate relativă structurilor şi funcţiilor vitale, asigurând menţinerea în limite constante a unei stări proprii, deşi condiţiile de mediu sunt variabile. Homeostazia este aşadar capacitatea organismului de a-şi asigura constantele şi funcţiile normale prin reacţii neuro-endocrino-metabolice de autoreglare şi control. Realizarea homeostaziei presupune două condiţii fundamentale: *(a)* organismul să funcţioneze normal, în măsura în care el poate opera rapid adaptările necesare, astfel încât compoziţia mediului intern să rămână în limite precis definite; *(b)* reacţiile la variaţiile mediului trebuie să asigure desfăşurarea normală a funcţiilor fiziologice în noile condiţii de viaţă. Pentru continuitatea vieţii, aceste două condiţii sunt capitale şi indispensabile fiecărui organism.

Noţiunile de homeostazie şi adaptare sunt complementare şi valabile la toate nivelurile de organizare biologică, aplicându-se atât grupurilor sociale, cât şi organismelor uni- sau pluricelulare. Termenul de homeostazie conţine şi o încărcătură abstractă, care scapă prezentărilor simplificatoare. Astfel, definiţia curentă a homeostaziei, ca tendinţă a organismului de a-şi menţine constanţi, sub acţiunea diverşilor factori perturbanţi, o serie de parametri fiziologici, biochimici, biofizici şi morfologici presupune mecanisme biocibernetice de autoreglare şi control prin reacţii de *feed-back* negativ şi pozitiv. Aşa cum s-a văzut în capitolele anterioare privind autoreglarea diverselor funcţii somato-vegetative, acest proces de servomecanism realizează fie revenirea la starea iniţială, fie revenirea la o stare echivalentă. El poate lua o alură excesivă, ori o alternativă nocivă pentru organism, ieşindu-se astfel din limitele normalului şi ale homeostaziei fiziologice. Progresele cercetării, îndeosebi către substratul molecular al funcţiilor organismului, au condus la diversificarea extremă a conceptului de homeostazie, iar organismul uman apare în prezent mai curând ca rezultat al armoniei dintre mai multe homeostazii (circulatorie, respiratorie, hidroelectrolitică etc.). Printre acestea figurează şi homeostazia imunologică.

Binomul fiinţă vie-mediu are o importanţă particulară în cazul omului, deoarece organismul uman continuă să evolueze lent pe plan fiziologic şi anatomic, în timp ce forţele sociale şi elementele de civilizaţie au o pondere tot mai importantă în această evoluţie. În condiţiile vieţii trepidante moderne, factorii denumiţi socio-culturali devin tot atât de importanţi ca factori de mediu. În noile condiţii, „fixitatea mediului intern" a lui Claude Bernard şi „homeostazia" lui W. B. Cannon sunt interpretate ca mecanisme prin care organismul apără capacitatea sa de adaptare împotriva unor factori de mediu ce se schimbă neîncetat. Dar, homeostazia fiziologică şi biochimică, ca bază a existenţei evoluţiei, nu cuprinde toate mecanismele prin care organismele reacţionează, adaptându-se la stimulii furnizaţi de mediu. Există şi alte posibilităţi de reacţie situate la limita dintre normal şi patologic. Ca exemple pot fi date reacţiile biologice determinate de stres.

Stresul, ca fenomen de încordare, forţare şi suprasolicitare, reprezintă, după cum se ştie, atât starea de agresiune exercitată asupra organismului, cât şi reacţiile de adaptare şi apărare la diversele solicitări din mediul extern sau intern. Deşi este cunoscut de multe secole (medicul persan Avicenna a dovedit încă din secolul al XI-lea posibilitatea morţii unui miel plasat în preajma lupului), fenomenul nu a fost precizat decât după ce Hans Selye (1936) iniţiază cercetări sistematice asupra alterărilor morfologice şi funcţionale produse de diverşii factori de agresiune fizică, chimică, biologică, psihică sau socială.

În prezent, sunt bine cunoscute cele două mari categorii de reacţii de apărare şi adaptare la solicitări. În afara reacţiilor generale şi locale specifice fiecărei agresiuni, se produc importante răspunsuri adaptative nespecifice de natură nervoasă şi endocrină, în vederea creşterii rezistenţei organismului şi evitării alterărilor morfo-funcţionale generatoare de stări patologice. Din această a doua categorie fac parte fenomenele menţionate deja, de predominanţă simpatică, dublate de stimularea complexului

hipotalamo-hipofizar secretor de hormoni adenohipofizari cu răsunetul corespunzător asupra secreţiei de hormoni suprarenali, tiroidieni şi gonadali. Ansamblul reacţiilor neuro-endocrino-metabolice care apare în timpul expunerii prelungite a organismului la stres a fost denumit de Selye (1939) sindrom general de adaptare (SGA), iar de către Laborit (1955), reacţie oscilantă postagresivă (ROPA).

Reacţiile biologice postagresive nespecifice din sindromul general de adaptare evoluează la animale şi om în trei stadii. Într-un prim moment are loc reacţia de alarmă, în care se produc fenomene de şoc şi contraşoc predominant nervoase, de natură simpatico-adrenergică. Acestea sunt urmate de descărcări neurohormonale multiple, în vederea creşterii rezistenţei organismului şi restabilirii echilibrelor homeostazice. Astfel, în faza a doua, de rezistenţă, se eliberează sub influenţa stimulării complexului hipotalamo-hipofizar mari cantităţi de ACTH, TSH şi gonadotrofine, urmate de lansarea în circulaţie a hormonilor catabolizanţi (glucocorticoizi şi tiroidieni), pe de o parte, şi anabolizanţi (gonadali, mineralocorticoizi), pe de altă parte (fig. 21.1).

Participarea acestora la reacţiile de apărare şi rezistenţă hotărăşte evoluţia dezechilibrelor produse de factorul stresant spre restabilire şi normalizare sau spre stadiul al treilea, de epuizare şi evoluţie patologică, generatoare de boli de adaptare.

Trecerea de la reacţia primară, de alarmă, la faza următoare, de rezistenţă, se realizează după cercetările noastre cu participarea sistemului renină-angiotensină (SRA) ca punte de legătură între cele două tipuri de răspuns. Aparatul juxtaglomerular renal fiind sub controlul inervaţiei splanhnice, descărcările adreno-simpatice din timpul reacţiei de alarmă produc nu numai eliberare de catecolamine ci şi de renină, formatoare de angiotensină. La rândul său, angiotensina II activă stimulează atât reacţiile metabolice eliberatoare de adrenalină, ACTH şi glucocorticoizi, cât şi pe cele anabolice produse de hormonii mineralocorticoizi şi gonadali.

În sprijinul participării SRA la sindromul general de adaptare pledează stimularea de către angiotensină a secreţiei de catecolamine, aldosteron, cortizol şi ACTH ca hormoni ai stresului, precum şi eliberarea de peptide opioide (endorfine, enkefaline, dinorfine) ca factori antistres, constatată de numeroşi autori în ultimii ani.

Evoluţia trifazică a SGA, ca reacţie adaptativă a organismului la diferiţi factori stresanţi, depinde atât de intensitatea şi durata stresului, cât şi de reactivitatea individuală a subiectului respectiv. Acelaşi agent stresant va produce răspunsuri variate la diferite persoane în funcţie de constituţia genetică, echilibrele homeostazice, reactivitatea şi rezistenţa organismului, mediul social şi cultural etc. Organismele al căror sistem nervos este bine dezvoltat pot să aleagă între mai multe mecanisme, adoptând tipuri de comportament destinate fie adaptării la noile condiţii impuse de mediu sau abolirii şi neutralizării factorilor de stres, fie pentru a ieşi din raza de acţiune a acestora. Ele pot alege între mai multe mecanisme, pentru a reacţiona adecvat prin comportamentul lor, sau, dimpotrivă, să ignore pur şi simplu unii stimuli. Tipurile de reacţii cele mai evoluate sunt procesele de adaptare socială, prin care un anume subiect sau grup modifică mediul, sau obiceiurile, pentru a se adapta mai bine la nevoile şi preferinţele pe care le au.

Cercetările privind rolul factorilor psiho-sociali în producerea reacţiilor de adaptare la stres par să demonstreze că aceştia provoacă dereglări hormonale diferenţiate şi mai complexe decât alţi stresori. Ca exemplu pot fi date dezechilibrele neuro-endocrine constatate la membrii unor colonii de animale. S-a constatat că animalul dominant prezintă concentraţii sanguine mai mari de adrenalină, ACTH, corticosteron şi testosteron decât animalele subordonate. Acestea din urmă eliberează, în schimb, cantităţi mai mari de prolactină şi beta-endorfină. La om, stresul determină dereglări neuro-endocrine şi metabolice mai brutale la subiecţii cu reacţii simpatico-adrenergice exagerate şi comportament agresiv, constituind unul din principalii factori de risc cardio-vascular.

În funcţie de tipul şi intensitatea descărcărilor hormonale determinate de diverşii factori stresanţi, reacţiile nespecifice de stres au fost împărţite în două grupe principale. Răspunsurile biologice generatoare de reacţii neuro-endocrino-metabolice adecvate, care asigură rezistenţa şi restabilirea echilibrelor homeostazice fără consecinţe dăunătoare organismului, au fost denumite *reacţii de eustres*. Cele inadecvate sau insuficiente, producătoare de oboseală, reacţii comportamentale negative sau boală poartă numele de *disstres*. S-a încercat diferenţierea eustresului de disstres în funcţie de concentraţia plasmatică a hormonilor medulo- şi corticosuprarenali.

Creşterea numai a adrenalinei circulante ca factor sensibilizant la efectele tisulare ale hormonilor corticosuprarenali ar caracteriza eustresul. În disstres apare crescută secreţia ambelor tipuri de hormoni

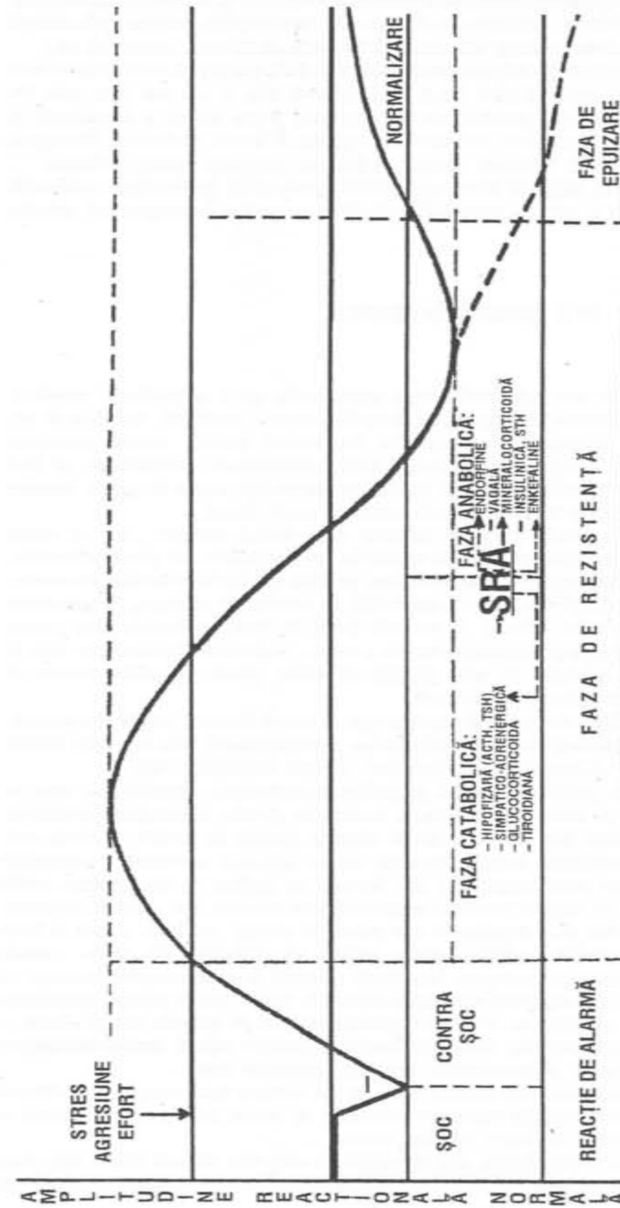


Fig. 21.1. Reacţiile biologice postagresive din sindromul general de adaptare.

suprarenali (catecolamine şi cortizol), ducând la epuizarea rezervelor energetice şi la insuficienţa reacţiilor de apărare locală şi generală a organismului. Problema este desigur mult mai complexă, întrucât performanţele fizice sau psihice individuale depind de numeroşi alţi factori (hormonali, emoţionali, ambientali etc.).

Un aspect particular îl reprezintă relaţia substrat genetic-adaptare. A demonstra că unele adaptări sunt ereditare, iar altele sunt dobândite de subiecţi aflaţi într-o ambianţă nouă este, în cea mai mare parte din cazuri, o încercare dificilă. Aceasta deoarece genetica este puţin operantă pentru analize şi demonstraţii în cazul unor factori cu variaţii cantitative continue, cum este cazul aproape al tuturor trăsăturilor fiziologice, biochimice şi anatomice ale omului. Prin biometria genetică se încearcă rezolvarea acestei probleme.

Cu aceste precizări, incomplete, sugerând doar complexitatea problemelor de fiziologie ambientală sau ecofiziologie, prezentăm sintetic o serie de aspecte ale variaţiilor proceselor fiziologice sub acţiunea factorilor de mediu.

21.2. BIORITMICITATEA

Fluctuaţiile factorilor de mediu care acţionează asupra organismului pot fi aperiodice şi periodice. Exemple de variaţii aperiodice sunt fluctuaţiile temperaturii, intensităţii luminii, umidităţii, curenţilor de aer, presiunii atmosferice şi ale altor numeroşi factori geofizici din mediul ambiant. Pentru menţinerea echilibrului dinamic al organismului la aceste variaţii intră în funcţie mecanismele homeostazice, iar dacă resursele acestora sunt depăşite apar tulburări progresive. Au fost prezentate deja o serie de aspecte sintetice referitoare la modificările fiziologice ale organismului sub acţiunea acestor factori.

Evoluţia organismelor vii s-a derulat însă sub influenţa unor factori *periodici*, care au rămas neschimbaţi o lungă perioadă de timp. Deoarece variaţiile acestor factori sunt ritmice, ele devin predictibile. Predictibilitatea este avantajoasă pentru organism, întrucât a făcut posibilă apariţia bioritmurilor, mecanisme complexe de adaptare. Observaţii datând din perioada antichităţii au condus, de exemplu, la constatarea dependenţei omului de factorii periodici cosmici. O perioadă lungă de timp, explicaţiile date acestor fenomene au pornit mai mult din intuiţie şi imaginaţie, ceea ce a condus la suficient obscurantism. Abia în secolul al XVIII-lea apar primele încercări ale unei abordări ştiinţifice, pentru ca studiul metodic al bioritmurilor să se efectueze doar în ultimele patru decenii.

Ca o expresie a exploziei de date, s-a conturat cronobiologia, o ştiinţă distinctă, iar, de dată recentă, literatura ştiinţifică românească beneficiază de o valoroasă abordare interdisciplinară, prin cele două volume apărute sub redacţia lui D. Şteflea, „Cronobiologia şi medicina" (Editura Medicală, 1986).

Oscilaţiile factorilor de mediu periodici (cosmici, geografici, meteorologici, climatici etc.) repetate sistematic lungi perioade de timp au indus periodicitatea a numeroase procese fiziologice. Diversitatea perioadelor bioritmurilor este explicată prin rezonanţa lor cu variaţiile produse de factorii de mediu care le-au indus. Dacă periodicitatea cotidiană, lunară, sezonieră, este o trăsătură universală a proceselor fiziologice, mecanismul lor rămâne controversat. Cel mai frecvent se susţine că în organism există mecanisme anatomice şi fiziologice de adaptare evolutivă la periodicitatea mediului fizic. Această explicaţie nu este unanim admisă, deoarece, chiar dacă organismele sunt plasate în condiţii constante, o serie de forţe fluctuante imposibil de eliminat complet (radiaţii cosmice, radiaţii ale obiectelor din mediu, câmpul gravitaţional) pot acţiona asupra ritmurilor biologice. Este foarte probabil ca experimentele efectuate cu ocazia zborurilor spaţiale prelungite să completeze explicaţiile actuale. În timpul acestor zboruri, organismul este eliberat aproape în întregime de acţiunea câmpurilor gravitaţionale şi de efectele rotaţiei diurne a planetei. Aceste condiţii de viaţă artificială vor aduce neîndoielnic argumente utile în controversa asupra mecanismelor care determină persistenţa în obscuritate a reacţiilor fiziologice diurne.

O clasificare coerentă a bioritmurilor este dificilă, totuşi se pot distinge două categorii: *(a)* ritmuri biologice corelate cu perioadele geofizice; *(b)* bioritmuri necorelate cu aceste perioade, care exprimă o adaptare a organismului faţă de factorii ambianţei imediate, locale.

Principalii parametri geofizici implicaţi sunt: ziua solară (24 de ore), ziua siderală (23,95 ore), ziua lunară (39,53 zile) şi anul solar (365,25 zile). Influenţa periodicităţii acestor parametri asupra organismului

a fost intens cercetată. Cel mai frecvent examinate au fost bioritmurile cu durata de aproximativ o zi, determinate de mişcarea pământului în jurul axei sale, denumite circadiene (*circa diem* = aproximativ o zi). Mişcarea de revoluţie a pământului în jurul soarelui, completă în cadrul unui an calendaristic, a indus bioritmurile circanuale. Mai dificil de diferenţiat şi, deci, de caracterizat sunt bioritmurile necorelate direct cu perioadele geofizice, determinate, în esenţă, de fenomenele periodice sezoniere (anotimpuri).

Întrucât ritmurile biologice sunt prezente la toate nivelurile de organizare a materiei vii, cercetătorii au avut la dispoziţie o multitudine de modele experimentale virtuale. În consecinţă, a fost posibil să se probeze că, în evoluţie şi, deci, în timp, factorii periodici de mediu au imprimat în procesele fiziologice fundamentale caracteristicile lor. De aceea, s-a putut ajunge relativ rapid la examinarea bazelor moleculare ale bioritmurilor. Datele nu au întârziat să apară, dar multe dintre acestea reprezintă încă suportul unor ipoteze. Cea mai importantă descoperire constă în faptul că bioritmurile sunt fixate în genomul celular, căpătând, astfel, un determinism genetic şi o remarcabilă independenţă, este adevărat, limitată, în cazul acţiunii factorilor mediului ambiant. Se afirmă că însăşi evoluţia depinde de un „ceas molecular al evoluţiei" de tip probabilistic, acest „ceas" marcând timpul evoluţiei.

21.2.1. CARACTERISTICILE GENERALE ALE UNUI BIORITM

Un ritm biologic se prezintă ca o variaţie regulată şi previzibilă. De aceea, poate fi descris utilizând parametrii unei variaţii sinusoidale: perioada (τ), faza (Φ) în raport cu o origine temporală definită, amplitudinea C şi nivelul de referinţă C_0 al acestei amplitudini. Datele experimentale obţinute sunt mai întâi raportate în funcţie de timp. Apoi, analiza statistică este continuată cu calculatorul, utilizând programe adecvate care permit aflarea funcţiei sinusoidale celei mai apropiate de variaţia seriei temporale studiate.

Urmează analiza bioritmului, care trebuie să debuteze cu estimarea perioadei τ, sau a frecvenţei, care reprezintă inversul perioadei $\frac{1}{\tau}$. Variaţia ciclică a unei funcţii fiziologice poate prezenta mai multe perioade preponderente. De exemplu, activitatea cardiacă se manifestă urmând ritmuri ale căror perioade sunt de circa o secundă, 24 de ore şi circa 1 an. Cunoaşterea şi etalarea precisă în timp a perioadelor din care este compus un bioritm nu pot fi efectuate precis şi rapid decât prin calcul electronic. Se realizează, astfel, o veritabilă analiză spectrală ce permite delimitarea a trei domenii: *(a)* bioritmuri de frecvenţă înaltă, cu τ <0,5 ore; *(b)* bioritmuri de frecvenţă medie, cu τ între 0,5 ore – 2,5 zile; *(c)* bioritmuri de frecvenţă joasă, cu τ mai mare de 2,5 zile. Ritmurile circadiene, cele mai studiate, se plasează, aşa cum se observă, în bioritmurile cu frecvenţă medie.

Odată cu măsurarea perioadei medii a unui ritm biologic se încearcă şi estimarea fazei, amplitudinii şi nivelului variaţiei. Aceasta a permis punerea în evidenţă a unor bioritmuri circadiene atât la nivel celular şi subcelular, la nivelul ţesuturilor, organelor şi sistemelor de organe ale unui subiect, cât şi la grupuri de indivizi din aceeaşi specie. S-au stabilit hărţi sau tabele reprezentând relaţiile de fază pentru o infinitate de bioritmuri circadiene la om, o serie de specii de şoareci şi la o serie de unicelulare. Diferitele vârfuri ale funcţiilor fiziologice nu sunt repartizate prin hazard. Ele reprezintă, pentru fiecare domeniu al spectrului bioritmurilor, structura temporală a unei specii.

Analiza structurii temporale a unui organism conţine, în esenţă, două aspecte: *(a)* analiza perioadelor preponderente, deci ceea ce se numeşte analiza spectrală; *(b)* analiza fazelor bioritmurilor care corespund unui anumit domeniu din spectru, ceea ce face posibilă studierea relaţiei dintre diferite bioritmuri.

În prezent, se poate afirma că un organism se naşte cu o anumită structură temporală, aşa cum el se naşte cu o anumită anatomie (structură spaţială). Totodată, pentru un organism dat, sau la o anumită specie, manifestarea unui anumit proces biologic ritmic depinde, pe de o parte, de patrimoniul genetic şi, de altă parte, de anumite influenţe din mediul în care trăieşte organismul. Este denumit *sincronizator* orice factor al ambianţei prezentând variaţii ciclice şi capabile să modifice parametrii caracteristici unui bioritm (perioadă, fază, amplitudine). Pentru cele mai multe specii animale şi vegetale, alternanţa ciclică a luminii şi întunericului, cu o periodicitate de 24 de ore, constituie sincronizatorul cel mai puternic. La om, sincronizatorul cel mai puternic este de natură socio-ecologică. Astfel, s-a demonstrat experimental că imperativele orare care comandă alternanţa activitate-repaus, cu o perioadă medie de 24 de ore, au o acţiune

sincronizatoare. Şincronizatorii ambianţei nu induc noi bioritmuri, dar modifică în proporţii variabile parametrii caracteristici ai acestora.

Realizarea unor hărţi şi tabele complexe, îndeosebi pentru ritmurile biologice circadiene la om, a condus la tentaţia detectării unor momente optime sau, dimpotrivă, critice, ale capacităţii fiziologice. Variante mult simplificate ale acestor reprezentări au devenit accesibile chiar unui public larg, dornic să îşi evalueze zilele de performanţă. Toate aceste încercări trebuie însă supuse unui filtru critic, deoarece bioritmurile reprezintă doar unul din determinanţii complexului comportament psihic şi fizic uman.

21.2.2. CRONOFIZIOLOGIA UMANĂ

În prezent, s-a obţinut o imagine aproape completă a structurii temporale circadiene a omului sănătos în diverse circumstanţe fiziologice:

– la nou-născut, la care nu intervin restricţiile orare de repaus, de activitate sau de priză alimentară şi, deci, bioritmurile determinate genetic pot fi observate în starea lor „naturală";

– la adultul sănătos sincronizat prin factorii socio-economici obişnuiţi, în alternativa unei alimentaţii spontane sau controlate cantitativ şi calitativ;

– la adultul sănătos desincronizat fie prin experimente de izolare sau sincronizator cunoscut, fie prin impunerea unui ritm socio-ecologic de 21 de ore în lumină constantă, zboruri transmeridiane pe distanţe corespunzând la cel puţin 5 fusuri orare sau observaţii efectuate în cursul zborurilor cosmice prelungite.

S-a constatat, în esenţă, că în absenţa unui sincronizator cunoscut perioada bioritmului se stabilizează la o valoare vecină, dar diferită, de 24 de ore, denumită perioadă naturală. Aceasta este caracteristică speciei şi are o stabilitate deosebită, fiind foarte puţin sensibilă sau insensibilă la cea mai mare parte a factorilor externi (temperatură, intensitate luminoasă) şi la un număr crescut de substanţe biologic active. Dimpotrivă, faza este labilă şi se modifică sub acţiunea luminii, iar, în unele cazuri, sub influenţa temperaturii. Este, deci, suficient să se schimbe orele de iluminare şi obscuritate pentru a deplasa oscilaţia circadiană.

Se observă, prin urmare, că ritmurile biologice prezintă anumite caractere ce diferă profund de cele ale funcţiilor fiziologice dependente de metabolism. Ele sunt insensibile la toate tipurile de inhibitori metabolici. Actinomicina D este una dintre puţinele substanţe care afectează „ritmicitatea" celulară.

Deşi caracteristice unei specii date, ritmurile circadiene prezintă variaţii chiar în cadrul aceleiaşi specii. Se încearcă, prin urmare, să se explice, datorită acestor variaţii, diferenţele existente în randamentul psihic şi fizic la persoanele „matinale" şi „vesperale", care prezintă vârfuri certe de activitate în una din perioadele extreme ale zilei.

Funcţiile ce prezintă bioritmuri sunt de o varietate extremă: nivelul eozinofilelor, corticosteronului, glucozei şi fierului; prezenţa clorurilor şi ureei în urină; producerea de adrenalină; activitatea fibrinolitică a plasmei; activitatea mitotică a epidermei; presiunea internă de la nivelul globilor oculari; temperatura profundă şi fluiditatea sanguină la nivelul membrelor. Această enumerare absolut incompletă ne oferă o imagine despre extrema diversitate a bioritmurilor. Este interesant că ritmurile circadiene persistă chiar în ţesuturile în curs de regenerare.

S-a demonstrat coexistenţa independentă a mai multor mecanisme circadiene la acelaşi animal. Există, pentru acelaşi parametru, uneori un bioritm secundar asociat sistemului nervos.

În anumite condiţii, oscilaţiile circadiene sunt alterate în oscilaţii tranzitorii. Semnalele luminoase şi termice pot determina apariţia unor astfel de oscilaţii tranzitorii, care, în final, vor fi înlocuite de oscilaţii normale ritmului considerat, acompaniat sau nu de defazaj.

Pluralitatea bioritmurilor circadiene a condus la descrierea unei structuri temporale circadiene, care la animalele superioare este integrată şi coordonată, îndeosebi prin intervenţia hormonilor şi a sistemului nervos. Actualmente se dezvoltă tot mai mult ideea că bioritmurile circadiene sunt rezultatul unor oscilaţii moleculare cuplate. În consecinţă, mai mulţi autori au încercat să modeleze matematic şi să simuleze ritmurile circadiene pornind de la o populaţie de oscilatori. Deocamdată nu s-a verificat direct, experimental, ipoteza pluralităţii oscilaţiilor. Ea este totuşi compatibilă cu numeroase fapte experimentale, dintre care enumerăm: sensibilitatea diferenţiată a ritmurilor circadiene la anumiţi factori, funcţie de organism, efectele apei grele, care cresc perioada naturală a unui bioritm; la unele animale, pot fi provocate oscilaţii tranzitorii

prin acţiunea luminii şi a temperaturii etc. Se afirmă că moleculele oscilante din care rezultă ritmurile circadiene au fost reţinute în procesul evoluţiei datorită avantajelor selective (economie, eficacitate) pe care le oferă organismelor.

Bioritmurile cu o perioadă peste 24 de ore au fost studiate îndeosebi la plante şi animale. Este cert că variaţiile sezoniere ale mediului intern la animale şi la om trebuie să rămână între anumite limite, compatibile cu viaţa. Ele exercită o serie de influenţe asupra proceselor fiziologice. La om, de exemplu, în zonele temperate, presiunea arterială prezintă un maxim primăvara şi un minim la sfârşitul verii. Între vară şi toamnă există variaţii ale electroliţilor, compuşilor azotaţi şi 17-hidroxicorticosteroizilor în urină. Temperatura internă este, de asemenea, supusă variaţiilor sezoniere. Periodicitatea lunară, care a constituit multă vreme suport de fabulaţie, ar putea influenţa comportamentul uman; chiar reproducerea se pare că se supune acestei periodicităţi.

Deocamdată, datele cele mai certe provin din cercetarea ritmurilor circadiene. Astfel, rezultatele obţinute pe subiecţi sănătoşi, în condiţii experimentale definite, servesc ca sisteme de referinţă în cronotoxicologie, cronofarmacologie şi cronobiologie, ramuri deja solide ale cronobiologiei umane şi animale. În mod particular, cronofarmacologia circadiană corespunde, pe de o parte, la studiul efectelor medicamentelor în funcţie de structura temporală (circadiană) a organismului considerat şi, pe de altă parte, la studiul efectelor medicamentelor asupra anumitor bioritmuri. Rezultatele obţinute în cronofarmacologie şi cronoterapeutică sunt susţinute de un ansamblu vast de date experimentale.

21.2.3. VARIAŢII FIZIOLOGICE ŞI PATOLOGICE ALE BIORITMURILOR

Asemenea majorităţii animalelor tinere, nou-născutul uman începe prin a fi relativ aritmic. Pe măsură ce copilul se adaptează la un ritm normal de viaţă, activităţile sale endocrine, temperatura, micţiunea şi alte fenomene fiziologice iau tot mai mult un caracter circadian, instalându-se, de asemenea, şi alte bioritmuri.

Instalarea progresivă şi condiţionarea bioritmurilor atrag atenţia asupra celei mai mari dificultăţi ce intervine în analiza acestora, necesitatea excluderii stimulilor exteriori de mediu sau de origine socială. Totuşi, s-a demonstrat indubitabil că unele bioritmuri dobândite genetic persistă în condiţii de izolare absolută.

În medicină, ritmurile biologice au o mare importanţă potenţială, deoarece ele nu sunt imuabile. De exemplu, ciclul veghe-somn poate fi modificat la lucrătorii cu program de noapte. Adaptarea nu se produce cu aceeaşi viteză la toţi subiecţii, ceea ce este un argument în plus despre existenţa în organism a mai multor „orologii interne".

Perioada de timp necesară adaptării unei funcţii fiziologice la un mediu nou variază de la un subiect la altul. Disocierea dintre bioritmuri este însă unul din elementele cele mai frapante ale modificării. De exemplu, la un subiect supus unui decalaj orar de 5 ore nivelul cetosteroizilor s-a adaptat în 6–8 zile, în timp ce bioritmul temperaturii s-a adaptat în mai puţin de 4 zile. Nu se cunosc încă mecanismele implicate în aceste adaptări, dar se pare că exerciţiile fizice şi, probabil, temperatura ridicată a mediului ambiant favorizează adaptarea. În plus, unii subiecţi se adaptează mai uşor într-un mediu nou, iar alţii riscă să sufere un stres considerabil dacă sunt nevoiţi să suporte un mediu defazat în raport cu ciclurile ritmice normale. Se poate afirma că există limite între care frecvenţa bioritmurilor naturale poate fi sincronizată la periodicitatea unui mediu nou. Viaţa contemporană obligă, uneori, oamenii să suporte temporar îndeosebi decalajele orare importante şi, de aceea, devine importantă prevenirea tulburărilor fiziologice produse de aceste schimbări. Adaptarea ar putea fi facilitată adoptând cu câteva zile înaintea deplasării un ciclu veghe-somn adecvat zonei în care se va efectua călătoria. S-au propus chiar şi medicamente care să favorizeze procesele de adaptare.

Faptele evocate extrem de succint probează, totuşi, că reacţiile plantelor, animalelor şi oamenilor la factorii geofizici prezintă două aspecte esenţiale distincte. Pe de o parte, ritmurile biologice sunt expresia unor caractere fiziologice dobândite ale organismelor, iar, pe de altă parte, ele pot fi modificate prin acţiunea mediului.

Interacţiunea dintre natura biologică intrinsecă a omului şi a factorilor de mediu ce acţionează asupra sa ne permit să ne concentrăm atenţia asupra anumitor probleme de ordin fiziologic, care ar putea avea

implicaţii în patologie. Astfel, viaţa modernă a omului diferă din ce în ce mai mult de condiţiile în care acesta a evoluat timp de milenii. Locuinţa în care se estompează diferenţele de temperatură dintre sezoane, munca de noapte sau în momente diferite ale zilei, transportul la distanţe foarte mari în câteva ore, mediul social complex în ansamblul său au repercusiuni profunde asupra fiziologiei umane şi nu este surprinzător ca unele din aceste schimbări să joace rol în bolile ce caracterizează viaţa modernă. Există deja date pentru a corela dereglările ritmurilor biologice cu alterările stării de sănătate a omului.

Cunoaşterea tot mai aprofundată a structurii temporale a organismelor întregeşte imaginea proceselor fiziologice, iar, în viitor, ea va oferi încă un suport pentru explicarea ştiinţifică a unor procese patologice, dependente de factorul timp şi ambianţă.

21.3. TEMPERATURA CORPORALĂ ŞI MEDIUL AMBIANT

Temperatura corporală este, după cum se ştie, constanta fizică a organismului viu, rezultată din reacţiile chimice celulare eliberatoare de energie indispensabilă proceselor vitale.

În timp ce reacţiile chimice implicate în asigurarea diverselor forme de activitate ale materiei vii sunt endergonice, energia necesară producerii lor este de natură exergonică, alimentară. La baza tuturor formelor de activitate celulară stau reacţii enzimo-chimice de degradare a principiilor alimentare şi transformare ai energiei lor potenţiale în energie calorică, liberă sau stocată în legăturile macroergice ale ATP, fosfocreatinei, glicerofosfatului şi acetil coenzimei A. Aproximativ 60% din energia potenţială a nutrimentelor este eliberată sub formă de energie calorică liberă şi distribuită întregului organism pe cale sanguină. Restul de 35–40% este depozitată mai ales la nivelul legăturilor fosfat ale ATP şi eliberată în momentul scindării şi utilizării acestuia în scop plastic, energetic sau funcţional. Astfel, toată energia rezultată din combustionarea celulară a nutrimentelor se transformă până la urmă în căldură, reflectând nivelul la care se desfăşoară procesele vitale.

Ca expresie a viabilităţii celulare, temperatura corporală diferă de la o specie la alta. Dacă, la poikiloterme, valorile termice sunt apropiate de ale mediului de viaţă, la homeoterme, temperatura corporală se menţine constantă indiferent de variaţiile termice ale mediului înconjurător. Aceasta variază la majoritatea mamiferelor între 36 şi 38°C. Ea este rezultatul intenselor procese chimice producătoare de căldură (termogenetice), contracarate în caz de depăşire a valorilor normale de către fenomenele fizice de deperdiţie calorică (termolitice). Căldura specifică a ţesuturilor vii fiind de 0,83 calorii/kilocorp/1°C, la adultul de 70 kg sunt necesare aproximativ 58 de calorii pentru a-i creşte temperatura corporală cu 1°C sau 1,8°F.

În condiţii metabolice bazale, termogeneza poate atinge 60–70 de calorii pe oră, atrăgând după sine creşteri ale temperaturii corporale de 1,2°C pe oră. În efortul fizic de diferite grade, producerea de căldură poate creşte pentru perioade scurte de timp până la 800–1 000 de calorii pe oră la nivelul musculaturii striate. Asemenea creşteri ar pune în pericol viaţa dacă nu ar interveni reacţiile compensatoare de intensificare concomitentă a pierderilor de căldură, în vederea restabilirii echilibrului termic. Graţie echilibrului dinamic dintre reacţiile termogenetice sau termolitice compensatoare, temperatura corpului uman se menţine în limite constante de 36,2–36,8°C la nivelul suprafeţei corporale (temperatura periferică) şi de 37–37,5°C la nivelul viscerelor toraco-abdominale (temperatura centrală). La copii, temperatura este ceva mai ridicată decât la vârstnici. Creşteri tranzitorii sunt posibile în funcţie de ritmul diurn (valori mai mari seara decât dimineaţa), digestie şi fluxul menstrual. Stresurile de diferite cauze şi, îndeosebi, cele de cauză inflamatorie cresc temperatura corporală determinând stări febrile de etiologie foarte variată. La rândul lor, deviaţiile termice ale mediului ambiant de la temperatura de confort a corpului uman (+21°C îmbrăcat şi +28°C dezbrăcat) afectează mai puţin temperatura centrală decât pe cea periferică. La nivelul suprafeţei corporale s-a descris o adevărată topografie termică, cu temperaturi mai ridicate la nivelul organelor implicate în termogeneză (muşchi scheletici, ficat) şi mai scăzute în teritoriile care participă la reacţiile termolitice, cum sunt tegumentele feţei şi extremităţilor, căile aeriene superioare etc. Scăderi

importante, de până la 20–22°C, pot surveni la nivelul acestora fără afectarea nucleului termic toraco-abdominal. Creşterile de scurtă durată ale temperaturii tegumentelor, de până la 45°C, de asemenea, nu afectează semnificativ sectorul termic central al organismului uman. În schimb, variaţiile termice mari sezoniere sau zonale determină reacţii compensatoare de apărare contra frigului sau căldurii în vederea restabilirii şi menţinerii echilibrului termic, întregite de rolul protector al îmbrăcămintei şi locuinţei. Prin straturile de aer izolator interpuse între organism şi mediul înconjurător, cu temperatură şi umiditate variabile, acestea îndeplinesc rolul unui veritabil sistem cvasifiziologic de protecţie contra variaţiilor termice ale mediului ambiant. Tripleta – om, mediu, îmbrăcăminte – devine esenţială în astfel de cazuri pentru menţinerea stării de sănătate. Rolul principal revine mecanismelor nervoase şi umorale, de autoreglare şi control al temperaturii corporale.

Aceste mecanisme asigură atât temperatura corporală normală în condiţii termice bazale, cât şi lupta contra frigului sau căldurii în situaţii extreme de scăderi ale temperaturii ambiante până la –60°C sau de creşteri până la +50°C, prin reacţii compensatoare de tip termogenetic sau termolitic. Din jocul echilibrat al acestora rezultă menţinerea în limite constante a temperaturii centrale, indiferent, până la un punct, de variaţiile termice de la nivelul suprafeţei tegumentare.

21.3.1. ECHILIBRUL TERMIC

Asigurarea echilibrului termic se realizează cu ajutorul a trei categorii de factori: chimici, fizici şi biologici. Primii sunt reprezentaţi de totalitatea factorilor implicaţi în reacţiile chimice celulare, consumatoare de monozaharide, aminoacizi şi acizi graşi, în vederea eliberării energiei lor potenţiale sub formă de căldură.

Termogeneza: ca rezultat al proceselor chimice celulare, termogeneza are la bază reacţii degradative oxido-reducătoare cu participarea oxigenului activat la nivel mitocondrial. Prezenţa oxigenului creşte randamentul reacţiilor energogene celulare de la 2 molecule de ATP în condiţiile glicolizei anaerobe, la 36 de molecule de ATP în cazul glicolizei aerobe.

Procesele termogenetice bazale sunt stimulate de contracţia voluntară şi involuntară (frisonul termic) a musculaturii scheletice, sistemul nervos adreno-simpatic, glanda tiroidă şi de temperatura crescută a corpului. Creşterea activităţii musculare în timpul efortului fizic constituind unul din mijloacele principale de producere a căldurii, paralel cu activarea consumului de oxigen, intensifică oxidaţiile celulare eliberatoare de energie calorică. În cazul contracţiilor maximale, pot apărea creşteri de scurtă durată ale termoproducţiei de până la 1 000%. Sistemul nervos simpatic, deşi acţionează mai slab, provoacă atât stimularea termogenezei prin mecanismul eliberării şi oxidării acizilor graşi, cât şi reducerea pierderilor de căldură, ca urmare a efectelor vasoconstrictoare periferice ale adrenalinei şi noradrenalinei circulante.

Pe de altă parte, hormonii tiroidieni stimulează oxidaţiile biologice mitocondriale, determinând creşteri ce pot depăşi 100%. Însăşi creşterea temperaturii corporale intensifică reacţiile chimice producătoare de căldură, prin acelaşi mecanism al activării enzimelor oxido-reducătoare mitocondriale. Între reacţiile chimice celulare generatoare de căldură şi temperatura corporală există un *feed-back* de tipul:



Creşterea cu 1°C a temperaturii atrage după sine o creştere cu 9,8% a eliberării de energie calorică.

Paralel cu creşterea temperaturii, reacţiile de deperdiţie calorică sunt mai puţin eficiente. Acestea devin dominante când termogeneza exagerată ameninţă echilibrul termic.

Termoliza: spre deosebire de termogeneză, termoliza se realizează prin procese fizice de conducţie, convecţie, iradiere şi evaporare. Între procesele termogenetice chimice şi cele termolitice fizice există un permanent echilibru dinamic, care întreţine temperatura corporală în limite constante (fig. 21.2).

Ca şi termogeneza, termoliza depinde în mare măsură de intensitatea reacţiilor biologice.

Iradierea, de exemplu, ca principală modalitate de pierdere a căldurii, depinde de capacitatea de emisie a suprafeţei corporale şi de temperatura mediului ambiant. Căldura este transferată de la suprafaţa

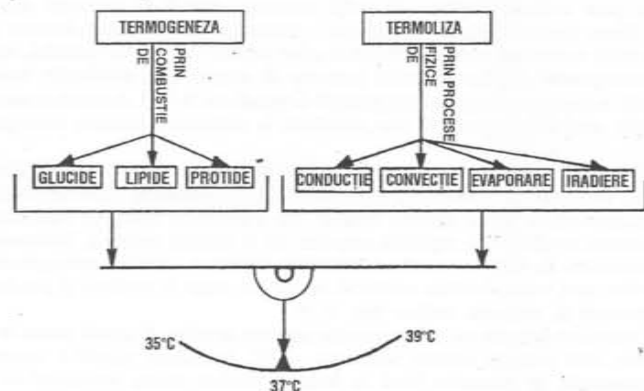


Fig. 21.2. Schema reglării termice prin procese de termogeneză şi termoliză.

corpului mai cald spre obiectele mai reci din jur, fără existenţa unui contact fizic direct între ele, sub forma de unde electromagnetice. Pielea umană emiţând radiaţii cu lungime de undă între 5 şi 20 µm (infraroşu), acestea sunt absorbite de corpurile solide şi lichide din jur. Ca orice corp prevăzut cu proprietăţi emiţătoare de radiaţii, pielea le poate şi absorbi. Raportul între energia absorbită şi cea radiantă apropiindu-se de 1, pielea emite şi absoarbe mari cantităţi de căldură. În condiţiile climatului temperat, un subiect sedentar îmbrăcat obişnuit poate pierde prin iradiere până la 60% din totalul deperdiţiei calorice, respectiv 1 200–1 400 de calorii din cele 2 400–2 500 de calorii necesare pentru 24 de ore. Pierderile sunt cu atât mai intense, cu cât suprafaţa radiantă şi gradientul termic dintre masa corporală şi obiectele din jur sunt mai mari. De aceea, copiii având suprafaţa corporală mai mare pierd mai uşor căldura. Din aceeaşi cauză, în efortul fizic predomină producerea de căldură asupra proceselor fizice de termoliză prin iradiere. Pe de altă parte, corpul uman preia căldură de la obiectele înconjurătoare cu temperatură superioară acestuia. Plasat în apropierea unei sobe calde, absoarbe până la 97% din radiaţiile proiectate pe tegumente. Atât pierderea, cât şi absorbţia de căldură pot fi diminuate sau chiar suprimate prin izolare termică vestimentară. Eficacitatea acesteia ţine de numărul straturilor izolatoare, de porozitatea şi permeabilitatea la aer şi vapori, precum şi de conductibilitatea termică a produsului vestimentar.

Conducţia realizează încălzirea sau răcirea corpului prin conducerea directă a aerului care vine în contact cu suprafaţa corporală. Aerul atmosferic fiind rău conducător de căldură, pierderile calorice prin conducţie sunt neglijabile (3–4%). În plus, această modalitate de termoliză nu este eficace decât în cazurile de temperaturi ambiante inferioare celei de la nivelul suprafeţei corporale. Excepţie face doar imersia în apă, când corpul uman pierde în contact cu apa rece cantităţi mult mai mari de căldură, prin conducţie, decât în aer. În schimb, îmbrăcămintea, fiind rău conducătoare de căldură, va determina reducerea termolizei prin conducţie, convecţie şi iradiere.

Convecţia este procesul fizic invers conducţiei, de deplasare, primenire şi reînnoire a păturii de aer încălzit în contact cu pielea prin ventilaţie, de către curenţii de aer, vânt sau simplă deplasare a individului. Această modalitate de transfer şi înlocuire a aerului cald de la suprafaţa corpului cu un aer mai rece reprezintă aproximativ 12% din totalul pierderilor calorice. Curenţii de aer şi, mai ales, vântul intensifică termoliza prin convecţie. Pierderea de căldură crescând în cazul mişcării aerului proporţional cu viteza, vântul se comportă ca o veritabilă forţă de convecţie. Plasarea unei pături izolatoare (îmbrăcăminte, blană, penaj) între piele şi aerul înconjurător, din contră, va reduce pierderea de căldură prin convecţie. În general, convecţia va fi cu atât mai intensă, cu cât diferenţa de temperatură între corpul uman şi pătura de aer înconjurătoare va fi mai mare. Ea devine nulă la temperaturi egale şi se poate chiar inversa în cazul

expunerii subiectului la temperaturi superioare celei corporale. În apă rece, pierderile calorice prin convecţie sunt mai importante, ca şi în cazul conducţiei, din cauza căldurii specifice mari a apei (1,00 faţă de 0,17–0,24 în cazul aerului).

Stratul subcutanat de grăsime reduce pierderea de căldură şi creşte rezistenţa înotătorilor în apă rece. Prin aerul expirat pe căile respiratorii se pierde, de asemenea, o mică parte din căldura corporală. Această modalitate deţine un rol important la animalele lipsite de glande sudorale. Convecţia este supleată la astfel de animale de către polipneea termică.

Evaporarea apei este una din modalităţile cele mai eficace de pierdere a căldurii la om în condiţii de temperaturi crescute ale mediului ambiant. În stare de repaus, ea asigură aproximativ 25% din pierderile calorice ale organismului (13% prin piele, 12% prin epiteliul pulmonar). Când temperatura mediului înconjurător depăşeşte 35°C, evaporarea devine principalul mecanism termolitic. Pierderile de căldură prin evaporare de apă au loc atât la nivelul pielii, prevăzută la om cu 2,5–3 milioane de glande sudoripare, cât şi prin mucoasele căilor respiratorii şi buco-faringiene, care saturează aerul expirat cu vapori de apă.

În condiţii bazale de repaus, activitatea secretorie a glandelor sudoripare este redusă şi limitată la mici cantităţi de sudoare ce se evaporă pe măsura producerii sale, asigurând împreună cu glandele sebacee aspectul normal al pielii. În afara secreţiei sudorale, mici cantităţi de apă (300–400 ml) se pierd prin piele sub formă de perspiraţie insensibilă. Aceasta creşte în condiţiile aerului cald sau ale temperaturii corporale peste valorile normale (fig. 21.3).

Evaporarea este cu atât mai intensă, cu cât temperatura mediului înconjurător este mai ridicată. Creşterea temperaturii corporale, efortul fizic, emoţiile şi stările de încordare neuro-psihică, în general, intensifică, de asemenea, secreţia sudorală şi pierderile de căldură prin evaporarea de apă. În timpul eforturilor fizice intense efectuate la temperaturi înalte de către oţelari, furnalişti, cazangii, turnători etc., se pot pierde cantităţi mari de apă sub formă de transpiraţie şi, odată cu aceasta, mari cantităţi de căldură, întrucât, odată cu evaporarea a 1 ml de apă, se pierd 0,58–0,60 calorii.

Valoarea termolitică a secreţiei sudorale depinde atât de temperatura mediului înconjurător, cât şi de gradul său de saturare cu vapori de apă; în mediul cald şi saturat cu vapori de apă, vaporizarea nu se mai produce, iar pierderea de căldură pe această cale încetează. De aceea, căldura umedă este mai greu suportată decât cea uscată. Mişcarea aerului întregeşte condiţiile favorabile de evaporare ale climatului cald şi uscat. În afara factorilor biologici şi climatici menţionaţi, termoliza este influenţată de intensitatea irigaţiei cutanate, care poate creşte de la 5% până la 30%, îndeplinind rolul unui adevărat radiator reglabil. La rândul său, intensitatea circulaţiei în capilarele tegumentare depinde de deplasarea sângelui de la nivelul nucleului termic central la mantaua cutanată periferică. În funcţie de cantitatea de sânge ajunsă la nivelul suprafeţei corporale, pierderea de căldură va fi mai mare sau mai mică.

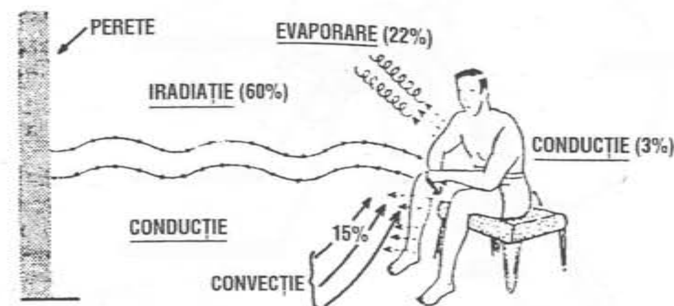


Fig. 21.3. Mecanisme fizice de pierdere a căldurii.

21.3.2. REGLAREA TEMPERATURII CORPORALE

Sensul şi amploarea reacţiilor vasculare termolitice sunt, ca şi în cazul proceselor metabolice termogenetice, sub controlul permanent al sistemului neuro-endocrin. Acesta reglează pe cale reflexă şi ajustează la necesităţi atât mecanismele chimice producătoare de căldură, cât şi pe cele fizice de deperdiţie calorică, cu participarea creierului, măduvei spinării şi glandelor cu secreţie internă. Funcţionând ca un termostat reglabil, organismul uman reacţionează atât la variaţiile termice exogene, cât şi la dereglările de cauză endogenă ale temperaturii centrale în două principale moduri: voluntar şi reflex.

Prima modalitate o constituie reacţiile conştiente şi activităţile comportamentale care urmăresc minimalizarea variaţiilor termice ale mediului prin acţiuni voluntare, de tipul deplasării de la un climat la altul, utilizarea diverselor surse de încălzire sau răcire, climatizarea aerului din locuinţe, îmbrăcăminte adecvată etc. Deşi reduc influenţele brutale ale temperaturii ambiante, aceste reacţii comportamentale nu sunt suficiente pentru a asigura echilibrul termic la om. De aceea a apărut necesitatea intervenţiei mecanismelor de autoreglare reflexă, ca modalitate fundamentală de reglare a temperaturii corporale. Aceasta este o achiziţie mai recentă în scara filogenetică, prezentă numai la păsări şi mamifere. La om, în lipsa blănii şi a penajului, s-a dezvoltat şi perfecţionat un mecanism complex de termoreglare, care permite modificări mici (de sub 1°C) ale temperaturii centrale, în ciuda marilor variaţii termice ale mediului înconjurător.

Dintre factorii climatici care solicită procesele reflexe termoreglatoare, mai importanţi sunt: temperatura, umiditatea şi mişcarea aerului, precum şi temperatura corpurilor solide sau lichide înconjurătoare. În timp ce umiditatea crescută limitează deperdiţia de căldură prin evaporare, vântul rece o intensifică. Orice factor exogen sau endogen care ameninţă echilibrul caloric determină din partea organismului reacţii compensatoare neuro-endocrino-metabolice de o mare precizie, în vederea restabilirii balanţei termice şi menţinerii sale în limite constante normale.

Ca orice act reflex, reacţiile termogenetice sau termolitice compensatoare au la bază arcuri reflexe complexe, formate din termoreceptori periferici şi centrali, căi nervoase aferente, centri termoreglatori şi căi eferente somato-vegetativo-endocrine. În esenţă, este vorba de stimularea predominant directă sau reflexă a centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior sau a centrilor termolitici din hipotalamusul anterior (fig. 21.4), urmată de reacţii producătoare sau de pierdere a energiei calorice pe trei căi principale: somatică, vegetativă şi endocrină.

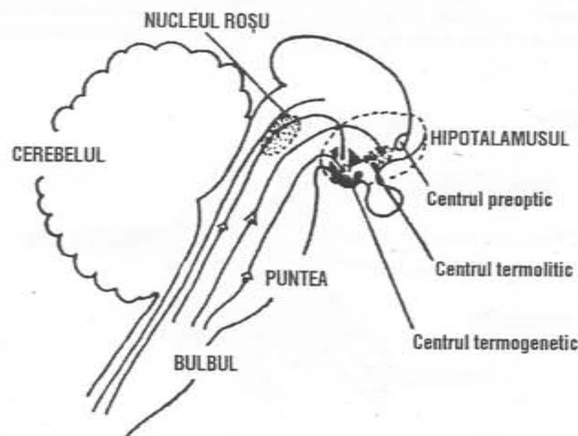


Fig. 21.4. Centrii termogenetici şi termolitici hipotalamici.

Reacţiile somatice sunt reprezentate de modificările tonusului şi contractilităţii musculare. Frigul, de exemplu, provoacă într-un prim moment creşterea tonusului muscular, urmată de contracţii musculare involuntare, sub formă de frison, ca modalităţi de intensificare a proceselor termogenetice. Frisonul termic se produce ca urmare a excitării neuronilor motori medulari de către nucleul roşu din mezencefal, stimulat, la rândul său, de centrii termogenetici din hipotalamusul posterior. Pe această cale, contracţiile musculare din frisonul termic realizează în scurt timp creşterea temperaturii corporale cu 3–4°C. Activitatea musculară voluntară este cea de-a doua manifestare somatică care contribuie la activarea proceselor termogenetice generatoare de căldură.

Componenta vegetativă realizează adaptarea circulaţiei pielii şi secreţiei sudorale la necesităţile locale şi generale ale termoreglării. Pierderea de căldură prin procesele fizice de conducţie, convecţie, iradiere şi evaporare este direct proporţională cu fluxul sanguin cutanat. De intensitatea reacţiilor vasomotorii la nivelul pielii depind atât aportul de căldură la suprafaţa corpului, cât şi secreţia sudorală. Fenomenele de predominanţă simpatică provocate de frig, ca urmare a stimulării reflexe a centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior, reduc, prin vasoconstricţia periferică, aportul de sânge la periferie şi pierderile de căldură prin conducţie, convecţie şi, mai ales, iradiere (fig. 21.5).

Creşterea rezistenţei vasculare cutanate stă la baza reacţiei presoare produse de „testul presor la rece".

Când temperatura unei zone cutanate limitate scade sub +15°C, constricţia iniţială a vaselor este urmată de vasodilataţie paradoxală, ca mecanism local de protecţie tisulară contra pericolului de răcire excesivă şi ischemiere a teritoriului respectiv.

La rândul lor, reacţiile parasimpatice induse de excitarea centrilor termolitici din hipotalamusul anterior determină vasodilataţie şi secreţie sudorală, în vederea intensificării proceselor fizice de deperdiţie a căldurii prin iradiere şi, respectiv, evaporare. Debitul sanguin cutanat creşte de la 12–15 ml până la 50 sau chiar 100 ml/min/100 g piele.

Veriga endocrină participă mai ales la producerea reacţiilor termogenetice determinate de frig prin intermediul complexului hipotalamo-hipofizar, al glandelor suprarenale şi tiroidei, subordonate acestuia.

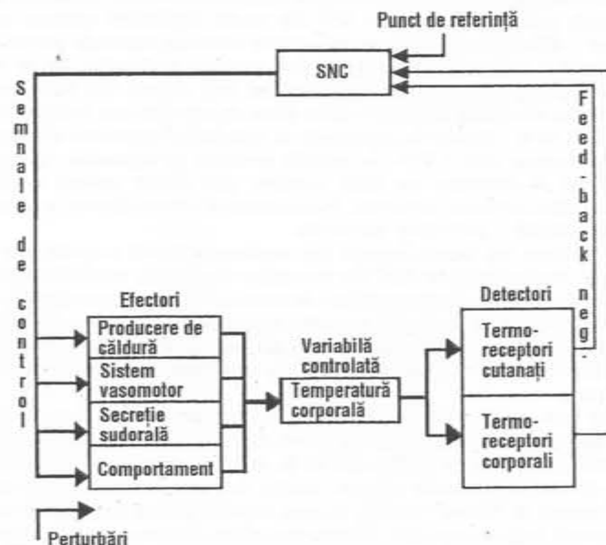


Fig. 21.5. Autoreglarea temperaturii corporale prin reacţii compensatoare de *feed-back*.

Frigul activează atât secreția de hormoni tiroidieni și corticosuprarenali, cât și de adrenalină medulosuprarenală. În timp ce hormonii tiroidieni și adrenalina intensifică termogeneza și diminuează termoliza, hormonii glucocorticoizi activează reacțiile chimice de gluconeogeneză necesare producerii de căldură. Astfel, efectele prompte ale reglării nervoase sunt potențate și prelungite în timp de componenta hormonală, în funcție de necesitățile reglării termice.

Cunoașterea *mecanismelor de adaptare la frig* a constituit subiectul a numeroase studii efectuate fie pe modele animale (cel mai frecvent pe șobolanul de laborator) sau, în cadrul unei expediții, pe populații umane expuse în mod natural la frig în Arctica, Antarctica, Australia și deșertul Kalahari. *La animalele* menținute mai multe săptămâni la temperaturi sub 5°C este caracteristică o creștere a secreției de adrenalină și noradrenalină. Cortexul suprarenal este stimulat consecutiv stresului provocat de scăderea în greutate și de tremurături. Concentrația plasmatică a noradrenalinei rămâne crescută pe toată durata menținerii în condiții de frig. S-a demonstrat că la șobolanii menținuți în frig câteva săptămâni, tremurăturile încetează când animalele prezintă o temperatură internă normală. Acest proces este consecința creșterii capacității termogenetice a țesutului adipos brun, mediată de sistemul nervos simpatic. Prin injectarea zilnică de noradrenalină la animalele neexpuse la frig se creează o rezistență a acestora la temperaturi scăzute, fapt care probează rolul sistemului nervos simpatic în adaptarea la frig.

O serie de cercetări recente pot avea implicații în cunoașterea procesului adaptării la frig. Astfel, cultivând *in vitro* celule de mamifere, acestea devin foarte rezistente la frig dacă sunt expuse în prealabil, pentru o perioadă scurtă de timp, la temperaturi crescute (până la 41°C). În producerea acestei rezistențe sunt implicate proteinele de șoc termic *(heat shock proteins)*, în mod particular proteina de 70 kDa. Creșterea sintezei acestor proteine constituie un răspuns nespecific, de stres, deoarece a fost observată ca o consecință a unor agenți stresanți diverși ca, de exemplu, hipoxia.

Datele obținute pe animale sau pe culturi de țesuturi pot fi utile în explicarea mecanismelor de adaptare la mediu hipotermic ale omului, expus la frig din cauza climei, ori din motive profesionale. Declanșarea activării țesutului adipos brun sub acțiunea frigului nu a fost însă demonstrată. Activarea este discretă sau lipsește, probabil și datorită faptului că expunerea la frig trebuie să aibă o durată suficientă. De aceea, s-a sugerat că, la om, diminuarea disconfortului și a tremurăturilor este indusă și de obișnuință *(habituation)*, care este controlată central printr-un reflex condiționat negativ. Se afirmă că dacă organismul este expus la frig moderat, pentru perioade variate de timp, „învață" că situația nu este periculoasă. Experimental, s-a demonstrat că o creștere a temperaturii în vecinătatea măduvei spinării, în particular la nivelul țesutului brun interscapular, previne activarea receptorilor spinali pentru frig și abolește tremurăturile. Rezultă că, prin termogeneza crescută, țesutul adipos brun ar bloca stimularea la frig a receptorilor spinali.

21.3.3. FACTORII DE APĂRARE CONTRA FRIGULUI ȘI CĂLDURII

Atât menținerea temperaturii corporale normale, cât și lupta contra frigului sau căldurii se realizează prin reacții neuro-endocrino-metabolice conjugate, de creștere sau scădere a producerii de căldură, întregite de ajustări corespunzătoare ale pierderilor calorice.

Dintre factorii climatici producători de asemenea reacții indispensabile termoreglării fac parte:

- temperatura mediului ambiant superioară sau inferioară celei de confort termic, ca stimulant al termoreceptorilor cutanați la cald și rece;
- umiditatea aerului, ca factor ce limitează deperdiția de căldură prin evaporare;
- viteza vântului, ca factor de primenire a păturii de aer la suprafața corpului și de intensificare a pierderilor de căldură prin evaporare;
- temperatura corpurilor înconjurătoare, ca factor de intensificare a pierderilor sau captării de căldură.

Tendința la scădere a temperaturii nucleului central al corpului uman determinată de frig sau de reducerea proceselor termogenetice este contracarată prin reacții neuro-reflexe inverse, de intensificare a termoproducției dublate de inhibarea reacțiilor termolitice.

În general, organismul se apără contra frigului prin:

- vasoconstricție în teritoriul cutanat, pentru a reduce pierderile calorice prin iradiere, conducție și convecție;

- scăderea secreției sudorale, în vederea diminuării pierderii de căldură prin evaporare și conservării sale la nivelul nucleului termic central al organismului;
- activarea proceselor metabolice celulare pe cale nervoasă (frisonul termic, activitatea musculară voluntară) și endocrină, ca principale modalități de intensificare a reacțiilor termogenetice;
- ingestia de alimente calorigene (băuturi calde, bogate în hidrocarbonate, grăsimi etc.);
- participarea paniculului adipos subcutanat, rău conducător de căldură, cu rol de manta biologică;
- participarea îmbrăcămintei și a încălțămintei, ca sisteme vestimentare protectoare contra pierderilor de căldură endogenă.

Dacă îmbrăcămintea obișnuită reduce la jumătate deperdiția calorică a subiectului dezbrăcat, aceasta scade de 6 ori în cazul unui costum arctic. Umezeala compromite rolul protector al îmbrăcămintei și încălțămintei. Locul stratului izolator de aer fiind luat de apă, prevăzută cu conductibilitate mare pentru căldură, pierderile calorice cresc de aproape 20 de ori. De aceea, îmbrăcămintea și încălțămintea umede sau îmbibate cu transpirație își pierd capacitatea protectoare contra pierderilor de căldură.

La rândul său, tendința de creștere a temperaturii corporale produsă de temperatura ridicată a mediului ambiant sau de către termoproducția crescută, determină reacții de sens invers celor care au provocat-o. Acestea sunt reprezentate de:

- vasodilatație periferică, activatoare a pierderii de căldură prin iradiere, convecție și conducție cutanată;
- sudație și evaporare crescută;
- termogeneză redusă, realizată prin diminuarea activității musculare până la repaus total;
- reducerea ingestiei de alimente calorigene și folosirea de băuturi reci;
- răcirea mediului ambiant și primenirea păturii de aer în contact cu pielea prin ventilație;
- îmbrăcăminte sumară pentru a reduce reținerea de căldură.

Un rol modest revine polipneei termice la om.

Rezultă că atât lupta contra frigului, cât și reacțiile de apărare contra căldurii solicită ambele procese termoreglatoare.

Frigul activează reacțiile termogenetice și, concomitent, inhibă procesele termolitice și, invers, căldura intensifică termoliza și inhibă termogeneza.

Intensitatea și durata ambelor procese termoreglatoare depinde atât de capacitatea de autoreglare termică a organismului, cât și de calitatea îmbrăcămintei și încălțămintei, cu rol de veritabil sistem cvasifiziologic.

21.4. EFECTELE FIZIOLOGICE ALE ALTITUDINII

Termenul de altitudine se referă la distanța pe verticală măsurată în metri, în raport cu nivelul mării. Principala modificare luată în considerare, ca urmare a creșterii altitudinii, este diminuarea presiunii atmosferice. De la 760 mm coloană mercur, sau torr (valoare care, conform noului sistem internațional de unități de măsură, trebuie convertită în kilopascali – kPa, prin multiplicarea cu un factor de conversie de 0,1333). Față de nivelul mării, presiunea atmosferică diminuează pe măsura creșterii altitudinii. Astfel, la 3 000 de metri, altitudinea scade la 550 mmHg, consecutiv diminuării concentrației oxigenului (21% din aer) de la 159 mm, la nivelul mării, la numai 110 mm, la 3 000 m altitudine. Scăderea presiunii atmosferice în funcție de creșterea altitudinii nu este liniară și convențional se consideră că la fiecare 6 000 de metri ea se reduce la jumătate. Se poate admite o depresiune de circa 1 mmHg pentru 10 m altitudine, dar această scădere este tot mai redusă pe măsura creșterii altitudinii. Frecvent, se ia în considerație, pentru caracterizarea efectului altitudinii asupra organismului uman, în mod simplist, doar faptul că scăderea presiunii aerului, respectiv a oxigenului, antrenează o creștere a schimburilor gazoase între aerul ambiant și plămâni. În realitate, la altitudini importante se modifică, concomitent cu presiunea atmosferică, și alți factori ce nu trebuie ignorați: temperatura, curenții de aer, radiațiile, umiditatea aerului etc. Dispariția vegetației de la o anumită înălțime nu este consecința factorului barometric, ci a scăderii temperaturii.

Pe de altă parte, viaţa la altitudini mari este condiţionată nu numai de proprietăţile particulare ale atmosferei, dar şi de caracteristicile terenului, care obligă la eforturi fizice deosebite. Oboseala fizică va rezulta din interacţiunea terenului şi a factorilor atmosferici, îndeosebi reducerea presiunii oxigenului, solicitând mecanismele homeostazice ale organismului şi având drept consecinţă realizarea, uneori, a unor adaptări remarcabile.

Viaţa animală aeriană este adaptată în majoritatea cazurilor unor presiuni barometrice cuprinse între 760 şi 600 mmHg (0–1 100 m), totuşi mai mult de 10 milioane de oameni trăiesc la altitudini de circa 4 000 m, iar viaţă există şi pe Everest, la peste 8 000 m. Satul Cero de Pasco din Bolivia se află la 5 000 de metri altitudine şi ţăranii acestei colectivităţi sunt perfect adaptaţi. Mai multe civilizaţii străvechi s-au dezvoltat la altitudini importante, îndeosebi în zona de Nord a Americii de Sud. În prezent, există populaţii ce prezintă un nomadism ciclic: ţăranii aborigeni instalaţi la periferiile marilor oraşe din America de Sud revin la altitudine în momentul strângerii recoltei, adaptarea pe care o posedă permiţându-le reintegrarea episodică în mediul ecologic pe care l-au abandonat. Raportul oamenilor din Anzii Cordilieri cu mediul este foarte strâns, la înălţimile respective existând în flora spontană plantele cele mai bogate în fier, ce contribuie la creşterea conţinutului de hemoglobină din sânge.

În esenţă, modificările fiziologice produse de altitudine trebuie descrise luând în consideraţie două alternative: *(a) expunerea acută* a organismului la înălţimi mari; *(b) expunerea cronică* consecutivă locuirii un timp îndelungat la altitudine mare. Pentru prima alternativă se preferă studiile experimentale în laborator, în timp ce în cazul expunerii cronice datele cele mai importante se obţin prin investigarea populaţiilor umane care au trăit sau mai trăiesc încă la înălţimi mari, în diferite zone ale globului.

21.4.1. EFECTELE EXPUNERII ACUTE

În cazul expunerii acute, fenomenele care apar sunt definite cu expresia comună „rău de altitudine", exprimate subiectiv prin cefalee, greaţă, astenie, somnolenţă, modificări ale respiraţiei şi circulaţiei, iar, dacă ascensiunea continuă, chiar sincopă şi moarte. Există o mare variabilitate individuală, ce depinde de adaptare, de efortul fizic, de starea fizică, temperatura ambiantă etc. Deoarece ascensiunile pe munţi se efectuează, de obicei, prin purtarea în spate a unei greutăţi de 10–15 kg, fenomenele de rău de munte apar mai repede decât răul de avion, unde nu se depune efort fizic. Curios este faptul că răul de munte apare, de exemplu, în Alpi, la o altitudine mai joasă decât în Anzii Cordilieri sau Himalaia, fenomen corelat parţial cu limita zăpezilor continue. În general, omul şi animalele suportă mai uşor creşterea presiunii decât reducerea acesteia.

Rezultatul fiziologic unic al expunerii la mare altitudine este hipoxia, ce va crea un deficit de energie, parţial limitat prin creşterea în organism a producţiei pe calea metabolismului anaerob. Mecanismele homeostazice ale organismului intervin pentru corectarea hipoxiei, combaterea acesteia realizându-se prin modificări respiratorii, cardio-vasculare, sanguine, urinare, ale forţei musculare, ale termogenezei, reacţii psihice şi senzoriale.

Modificările respiratorii constau în creşterea ventilaţiei pulmonare, prin mărirea frecvenţei respiraţiei. E. Pora observă că la iepuri respiraţia este polipneică până la o depresiune barometrică echivalentă cu cea de la 9 000 m altitudine, pentru ca apoi să devină oligopneică. Odată cu creşterea frecvenţei respiratorii, capacitatea vitală scade, din cauza ridicării diafragmului în urma destinderii gazelor intestinale. Ca urmare, debitul respirator nu se modifică prea mult. În literatură se confirmă o creştere sistematică a aerului respirator, dar, în ceea ce priveşte capacitatea vitală, datele sunt contradictorii.

În cadrul modificărilor cardio-vasculare este certă tahicardia însoţită de o mărire a presiunii arteriale sistolice şi diastolice. Se accentuează circulaţia periferică, atât prin dilatarea capilarelor, cât şi prin deschiderea unor capilare de rezervă.

Viteza sângelui în capilare poate scădea, favorizându-se astfel oxigenarea tisulară. S-a pus în evidenţă o redistribuţie a fluxului sanguin ce favorizează creierul şi inima.

Modificările sanguine se exprimă în primul rând prin creşterea numărului de eritrocite, detectabilă chiar şi în urma unei ascensiuni de câteva ore. Aceasta este consecinţa eliberării hematiilor din rezervele organismului şi a unei deshidratări paralele a sângelui, dar nu durează decât câteva zile după revenirea la joasă altitudine. O hiperglobulie adevărată şi stabilă presupune accelerarea hematopoiezei, posibilă doar în câteva săptămâni. În consecinţă, poliglobuliile se constată la subiecţii adaptaţi după rămânerea un timp îndelungat la altitudini crescute.

Ca urmare a rarefierii aerului, deşi oxigenul se află tot în proporţie de 21% în aerul total la o înălţime de 250 m şi o presiune atmosferică de 650 mmHg, presiunea oxigenului este de numai 136 mmHg; la 2 750 m şi o presiune barometrică de 550, presiunea O_2 este de numai 115 mmHg, pe când la 4 170 m înălţime şi o presiune de 450 mmHg, tensiunea oxigenului scade la numai 94 mmHg. Deoarece saturarea hemoglobinei cu oxigen depinde de presiunea oxigenului în aerul inspirat, rezultă că, proporţional cu creşterea înălţimii la care se află organismul, scade cantitatea de oxihemoglobină. În consecinţă, ca o reacţie homeostazică imediată, se produce mobilizarea globulelor roşii din organele de rezervă, mărindu-se astfel cantitatea de oxigen fixată. La o depresiune atmosferică avansată, cantitatea necesară de oxigen nu se mai poate fixa nici prin acest mecanism şi, ca urmare, apar fenomenele de hipoxie sau asfixie, care determină simptomatologia răului de altitudine. O adaptare, pusă în evidenţă recent, constă în modificarea porţiunii abrupte a curbei de disociere a oxihemoglobinei, favorizându-se astfel eliberarea oxigenului la nivelul capilarelor.

Prin eliminarea mai intensă de CO_2, deşi tendinţa de alcalinizare a sângelui este compensată prin creşterea hemoglobinei şi a cantităţii de oxigen fixat de sânge, pH-ul sanguin este uşor alcalin. La altitudine, consumul de oxigen la nivel tisular scade, îndeosebi dacă se depune şi un efort. De exemplu, la 2 900 m consumul de oxigen se reduce cu 16–36%, iar la 3 600 m, cu 35–67%, în raport cu consumul de la 275 m (după Forrer, citat de E. Pora). În aceste condiţii, cu toate mecanismele de adaptare, se ajunge la o hipoxie progresivă.

Modificările de la nivelul aparatului excretor nu sunt bine cunoscute şi depind de celelalte variaţii: oligurie, consecutiv transpiraţiei accentuate, glicozurie, ca urmare a hiperglicemiei. Ele depind de regimul alimentar al subiectului.

Capacitatea de efort muscular scade cu altitudinea. Modificările termogenezei constituie subiect de controverse, acceptându-se, în general, că lipsa de oxigen, prin polipneea consecutivă, creşte evaporarea la nivelul tractului respirator, la care se adaugă transpiraţia, precum şi temperatura redusă a mediului ambiant la altitudini mari.

Efectele hipoxiei asupra sistemului nervos se exprimă la nivelul creierului pe plan psihic (intelectual şi comportamental), senzorial, motor, iar în hipoxia severă are loc o afectare a funcţiilor măduvei spinării şi a nervilor periferici. Barcroft compară efectele hipoxiei acute cu cele ale intoxicaţiei alcoolice. Starea de euforie acompaniată de o satisfacţie exagerată reprezintă efectul insidios al hipoxiei, explicat probabil prin reducerea controlului scoarţei asupra centrilor subcorticali. Reducerea discernământului critic şi a iniţiativei reprezintă cea mai caracteristică manifestare cerebrală a hipoxiei. Memoria pe termen scurt este afectată şi această perturbare a memorizării evenimentelor recente a dus la supoziţia unei similitudini cu alterările consecutive reducerii fluxului sanguin cerebral la vârstnici.

Efectele hipoxiei la nivelul organelor senzoriale sunt foarte variate. Sensibilitatea la lumină este prima funcţie fiziologică a cărei reducere se obiectivează cu creşterea altitudinii. Alte tulburări vizuale induse de hipoxie constau în scăderea capacităţii de apreciere a distanţelor, afectarea câmpului vizual, a acomodării şi convergenţei. Acţiunea hipoxiei s-ar exercita asupra proceselor fotochimice retiniene, la nivelul sinapselor retiniene, ca şi în centrii corticali de proiecţie a căilor vizuale. Tulburările vizuale devin obiectivabile de la o înălţime de 2 000 m.

Comparativ, funcţia auditivă este mai rezistentă, constatându-se o reducere moderată a acuităţii auditive abia la altitudini de peste 4 000 m. Modul de acţiune a hipoxiei în acest caz nu este clarificat. Informaţiile reduse referitoare la alte funcţii senzoriale probează o afectare nesemnificativă a acestora.

Perturbări ale controlului neuro-muscular, exprimate prin tremurături şi creştere a răspunsurilor reflexe clasice, apar la peste 3 000 m, interpretate ca o creştere a excitabilităţii neuro-musculare asociată cu alcaloza produsă prin hiperventilaţie. La depresiuni corespunzătoare unor altitudini de peste 6 500 m, tulburările se accentuează, astfel încât, la animalele de laborator apar, la altitudini simulate de peste 13 000 m, convulsii tonico-clonice. Cauza acestor convulsii nu este clară, presupunându-se că deficitul hipoxic accentuat de la nivel cerebral provoacă alterări ale depolarizării membranelor neuronale, cu o descărcare neuronală intensă, comparabile cu cele din şocul electroconvulsiv şi medicamentos prin feniltetrazol (metrazol).

Efectele hipoxiei de altitudine se exprimă şi la nivelul sistemului nervos autonom, ceea ce explică unele tulburări de la nivelul tractului gastro-intestinal şi de la nivel renal.

Există şi un *răspuns patologic* în expunerea acută la altitudine, exprimat prin răul acut de munte, caracterizat printr-o mare variabilitate de simptome. Cel mai frecvent el se exprimă prin cefalee, anorexie, greaţă, vomă, dispnee şi insomnie, la care se pot adăuga o sensibilitate crescută la frig, vertije, palpitaţii, inabilitate de concentrare, alterări ale discernământului, dureri toracice, rinoree şi o varietate de tulburări neurologice.

Rapiditatea apariţiei simptomelor variază cu rata de ascensiune, altitudinea atinsă (uneori chiar sub 2 000 m), precum şi cu variabilitatea individuală. Patogeneza răului acut de munte rămâne obscură, fiind din nou invocate hipoxia şi alcaloza produsă prin hiperventilaţie. Un accident major îl reprezintă edemul pulmonar acut, descris iniţial ca o pneumonie. Studii clinice şi experimentale recente explică procesul patologic ca o consecinţă a creşterii presiunii capilare pulmonare şi a permeabilităţii capilare de la acest nivel, ceea ce provoacă trecerea intraalveolară a proteinelor plasmatice. Fenomenul debutează prin asocierea hipoxiei cu o creştere a volumului de sânge intrapulmonar însoţită de vasoconstricţie pulmonară.

21.4.2. EFECTELE EXPUNERII CRONICE

Expunerea cronică la altitudine conduce la mecanisme de adaptare remarcabile. Pentru diferenţierea adaptării organismului la diferiţi factori de mediu s-a propus o disjuncţie de termeni. Astfel, cuvântul aclimatizare este utilizat cu referire la adaptarea la mai mulţi factori de mediu (presiune barometrică, frig, secetă, radiaţii etc.), pentru ca termenul *aclimatare* să se refere la reglarea homeostaziei, la un anumit factor de mediu (de exemplu, scăderea presiunii oxigenului). *Adaptarea* defineşte modificările genetice produse la generaţii succesive de organisme expuse la medii cu factori particulari modificaţi şi perpetuate prin selecţie naturală.

La începutul acestui capitol am menţionat câteva exemple remarcabile de adaptare la altitudine. Multă vreme, fenomenul cercetat aproape exclusiv în acest caz a fost poliglobulia. Astfel, Viault, prin autoobservaţie, a constatat că în timp ce la Lima (ţărmul Pacificului) avea 5 000 000 de hematii pe mm^3, la 30 de zile după o ascensiune în zona lacului Titicaca (6 550 m) avea în sânge un număr de 8 000 000 de eritrocite pe mm^3. În realitate, adaptarea la altitudine mare este un fenomen mult mai amplu şi, de aceea, vom examina succint ansamblul de modificări homeostazice produse în acest caz.

La nivelul aparatului respirator, fenomenul major constă în creşterea presiunii alveolare a O_2 şi reducerea aceleiaşi presiuni în cazul CO_2, rezultând astfel o creştere a conţinutului în O_2 în sângele arterial.

La nivelul aparatului cardio-vascular, tahicardia iniţială dispare în câteva luni, apoi se produce o adaptare comparabilă cu cea din efortul fizic, exprimată prin creşterea presiunii în arterele pulmonare şi un grad de hipertrofie ventriculară dreaptă; la nivelul sângelui, în afara poliglobuliei, se constată o creştere a concentraţiei hemoglobinei, prin scăderea volumului plasmatic şi fără modificări de volum ale globulelor roşii. Persistă modificarea curbei de disociere a oxihemoglobinei, menţionată anterior în cazul expunerii acute. S-a mai relevat şi o creştere a producţiei de eritropoietină renală, cu stimularea consecutivă a măduvei hematogene, rezultând în final o mărire a hematocritului. Ca urmare, se produce o creştere a vâscozităţii sângelui, iar, compensator, deoarece circulaţia oxigenului în acest caz este obstrucţionată, creşte densitatea capilarelor în numeroase organe şi, în primul rând, la nivelul creierului, inimii şi muşchilor scheletici. Factorii hemodinamici devin, astfel, un element important în adaptarea la mare altitudine.

Modificările mai subtile, celulare, sunt subiectul unor puternice controverse, rezultatele discordante explicându-se şi prin neuniformitatea metodelor de cercetare utilizate. Barbashova este unul din cei mai convinşi susţinători ai faptului că singurele modificări de la nivelul sistemelor respirator, cardio-vascular şi de la nivelul sângelui nu pot explica adaptarea organismului la înălţimi mari. Ea împarte, de aceea, mecanismele adaptative în două categorii:

a) „lupta pentru oxigen“, exprimată prin modificări celulare, cum ar fi creşterea concentraţiei de mioglobină şi a activităţii enzimelor oxidative;

b) „adaptarea la hipoxie“, în care se includ scăderea consumului celular de oxigen, creşterea producţiei de energie prin glicoliză anaerobă şi o „creştere a rezistenţei ţesuturilor“ nespecifice.

Adaptarea celulară implică, deci, intervenţia a trei factori: mioglobină, metabolismul aerob şi metabolismul anaerob. Datele obţinute până în prezent în acest sens nu sunt complete, dar se întrevede că modificările celulare reprezintă un determinant major al tipului de adaptare pe care îl prezentăm.

Studii interesante au fost efectuate prin urmărirea evoluţiei adaptării la altitudine a descendenţilor din părinţi deja adaptaţi, comparativ cu subiecţi descendenţi din părinţi care au trăit în regiunile de şes. Prin urmărirea celui mai reproductibil indice al capacităţii metabolismului aerob, captarea maximă de CO_2 pe minut, s-a constatat creşterea semnificativă a acestuia doar la cel de-al doilea lot. Alte probe experimentale demonstrează existenţa unor modificări vasculare şi a adaptării celulare la persoanele care, deşi locuiesc în zone cu altitudine redusă, beneficiază de o adaptare rapidă la înălţime, ca urmare a unor caracteristici transmise ereditar.

Devenită o problemă de cercetare importantă, ca urmare a evoluţiei demografice, adaptarea la altitudini mari conţine încă multe necunoscute, îndeosebi la nivel celular şi subcelular.

21.5. DATE ACTUALE DE FIZIOLOGIE AEROSPAŢIALĂ

Aspiraţia din totdeauna a omului de a cunoaşte cosmosul, exprimată în celebrele mituri ale lui Icar şi Dedal, este în curs de realizare, cu toate dificultăţile sale. De la primul zbor spaţial al omului, la 12 aprilie 1961, au urmat altele, iar primii paşi ai omului pe lună, la 21 iulie 1969, au deschis o nouă etapă în cucerirea spaţiului cosmic. Reuşita acestor expediţii a fost rezultatul unui număr considerabil de lucrări preparatorii efectuate în laboratoare sau în spaţiu. S-a demonstrat, astfel, posibilitatea supravieţuirii organismelor într-un mediu cu factori ce diferă radical faţă de condiţiile de viaţă de pe pământ. Concomitent, ca urmare a efortului tehnologic de mare anvergură, s-au obţinut progrese de mare interes în mai multe domenii ale ştiinţelor şi, în mod particular, în fiziologie şi medicină, cu unele repercusiuni neprevăzute chiar la nivelul cercetării fundamentale. În ceea ce priveşte zborurile în atmosferă, ele au devenit o realitate cotidiană, în competiţie cu celelalte mijloace de transport.

Din toate acestea decurge interesul larg al datelor de fiziologie, uneori la frontiera cu fiziopatologia – îndeosebi în cazul zborurilor cosmice, referitoare la comportarea organismului uman în cazul deplasării sale prin intermediul unor vehicule, la altitudini importante. În continuare, vom dezvolta următoarele aspecte:

- date sintetice asupra atmosferei terestre;
- probleme de fiziologie ale zborului în atmosferă;
- aspecte actuale de fiziologie şi fiziopatologie cosmonautică.

21.5.1. DATE SINTETICE ASUPRA ATMOSFEREI TERESTRE

Prin denumirea de atmosferă se desemnează învelişul alcătuit din gaze (în cea mai mare parte) şi vapori care înconjură globul terestru. Atmosfera este un fluid în mişcare, ca urmare ea poate fi descrisă după legile mecanicii fluidelor şi ale termodinamicii ce permit studiul mişcărilor atmosferice şi, într-o oarecare măsură, evoluţia sa. Ansamblul constituit din globul terestru şi atmosferă se comportă asemenea unei maşini termice complexe, ce posedă surse calde şi surse reci, între care temperatura variază continuu. Într-o primă aproximaţie, se poate admite că o sursă caldă unică se află între tropice, fiecare regiune polară constituind o sursă rece. Mişcările atmosferei asigură schimburi termice între aceste zone. Ele asigură astfel un anumit echilibru, limitând variaţiile de temperatură funcţie de sezoane şi de succesiunea zi-noapte. Atmosfera terestră, indispensabilă prin ea însăşi vieţii animale şi vegetale, intervine şi prin această continuă variaţie, solicitând mereu mecanismele homeostazice ale organismului.

Frontiera atmosferei „omogene“ se situează la circa 8 km de suprafaţa pământului. Componentele atmosferei, gaze şi vapori, sunt menţinute datorită forţei de atracţie gravitaţională a pământului. Deoarece forţa de gravitaţie descreşte cu pătratul distanţei faţă de centrul pământului, densitatea atmosferei, din care rezultă presiunea atmosferică, descreşte după o curbă exponenţială. La aproximativ 5,5 km, presiunea se

reduce la jumătate față de nivelul mării, la 11 km – la un sfert, iar la 32 km devine abia 1/100 din aceasta. În ciuda acestei scăderi importante a presiunii, actualmente se consideră că atmosfera există ca un strat continuu până la înălțimea de 1 000 km. În funcție de o serie de criterii fizice, atmosfera prezintă trei mari subdiviziuni: (1) *troposfera*, extinsă până la aproximativ 10 km de scoarța terestră, cu variații dependente de sezon și altitudine. Este caracterizată prin descreșterea temperaturii cu altitudinea (–1°C/100 m), umiditate variabilă, formare de nori asociată cu o mișcare importantă a aerului pe verticală și orizontală; (2) *stratosfera*, care este izotermă (–55°C) între 11 și 30 km, apoi, până la 50 km temperatura crește din nou, prin interacțiunea dintre radiațiile ultraviolete și ozon, după care, între 50–80 km, temperatura ajunge la –35°C; (3) *ionosfera*, situată de la 80 la 700 km, este alcătuită din particule de gaz bombardate intens de radiațiile ultraviolete cu lungime de undă redusă, fiind, de aceea, complet ionizată. În ionosferă, temperatura crește progresiv până la 1 000°C la 700 km; această temperatură se referă la energia cinetică mare a moleculelor ionizate, dar, ținând seama de extrem de slaba densitate a particulelor, ea nu corespunde căldurii în sensul convențional al cuvântului.

Compoziția atmosferei rezultă dintr-un amestec de gaze conținând particule lichide și solide în suspensie. Constituenții aerului atmosferic se pot clasifica în două categorii: (1) cu caracter permanent, fie prin stabilitatea extremă a stării lor chimice (de exemplu, neonul), fie prin constanța concentrației (de exemplu, azotul); (2) cu caracter variabil, ce apar în atmosferă numai în cursul unui ciclu consecutiv căruia i se modifică faza (de exemplu, vaporii de apă) sau de natură chimică (ozonul format prin acțiunea fotochimică a radiației solare asupra O_2).

Din punct de vedere termodinamic, meteorologii consideră aerul atmosferic ca un amestec de două gaze: aerul sec și vaporii de apă. Compoziția aerului sec este prezentată în tabelul 21.I.

TABELUL 21.I

Compoziția aerului sec

Gazul constituent	*Volume (%)*	*Mase moleculare*
Azot (N_2)	78,09	28,016
Oxigen (O_2)	20,95	32,000
Argon (Ar)	0,93	39,944
Bioxid de carbon (CO_2)	0,03	44,010
Neon (Ne)	$1{,}8 \cdot 10^{-3}$	20,183
Heliu (He)	$5{,}24 \cdot 10^{-4}$	4,003
Krypton (Kr)	$1{,}0 \cdot 10^{-4}$	83,070
Hidrogen (H_2)	$5{,}0 \cdot 10^{-5}$	2,016
Xenon (Xe)	$8{,}0 \cdot 10^{-6}$	131,300
Ozon (O_3)	$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	48,000
Radon (R)	$6{,}0 \cdot 10^{-18}$	222,000

Compoziția aerului sec poate fi considerată constantă până la 80 km altitudine. La peste 80 km, producția de oxigen atomic, prin fotodisociere, poate provoca schimbări de compoziție importante.

Pe baza acestor modificări de compoziție ale aerului pe verticală, atmosfera este divizată în *homosferă*, până la 80 km, și *heterosferă*, la peste 80 km altitudine.

Conținutul aerului în vapori de apă variază foarte mult pe glob, de la 0,1% în Siberia, la 5% în regiunile maritime ecuatoriale. Ca urmare, s-au introdus diferiți parametri ce cuantifică umiditatea.

21.5.2. PROBLEME FIZIOLOGICE ALE ZBORULUI ÎN ATMOSFERĂ

Dezvoltarea transportului pe calea aerului transformă studiul modificărilor din organism în timpul zborului cu avionul într-o problemă curentă de fiziologie ambientală.

Principala problemă pe care o ridică zborul în avion este, ca urmare a altitudinii de zbor, reducerea oxigenului din aer. În acest sens, o serie de aspecte au fost prezentate la subcapitolul referitor la influența

altitudinii asupra organismului. Ca urmare, ne vom referi în continuare doar la date strict specifice zborului la altitudine. Pentru definirea deficienței în oxigen a aerului la altitudine s-a propus termenul de aerohipoxie. Scăderea concentrației O_2 în aer se produce conform legii Dalton, după care presiunea barometrică totală este egală cu suma presiunilor parțiale ale tuturor gazelor constituente și implicit ale vaporilor de apă. Ca urmare, presiunea parțială a fiecărui component gazos va rezulta din produsul dintre presiunea barometrică și fracțiunea sa din concentrația totală. De exemplu, pentru oxigen: $PO_2 = P_B \times FO_2$, unde PO_2 = presiunea parțială a oxigenului, P_B = presiunea barometrică și F = fracțiunea gazului din concentrația totală. La nivelul mării, presiunea parțială a O_2 în aerul uscat va fi: $PO_2 = 760 \times 0{,}2095 = 150$ mmHg sau torr. Deoarece aerul inspirat pătrunde însă în căile respiratorii încălzit, aproximativ la temperatura organismului, și saturat cu vapori de apă, care exercită o presiune de 47 torr, aceștia vor diminua presiunea barometrică reală. De aceea, PO_2 reală din aerul pătruns în plămâni devine: $PO_2 = (P_B - 47) \times 0{,}2095 = 149$ torr.

Persoanele expuse la altitudine mare își pierd conștiența când PO_2 alveolar se reduce la 30 torr. Aceasta ar corespunde, în realitate, după calculul coeficientului de ventilație, la 4,8 km, ca urmare a creșterii ventilației; frontiera de toleranță sporește la 7 km, câștigându-se astfel 2,2 km în toleranța la altitudine.

Acțiunea CO_2, stimulul dominant al respirației, este redusă în expunerea acută la înălțimi mari, ca urmare a scăderii presiunii sale parțiale. Tot CO_2 provoacă o reducere a fluxului sanguin la nivelul inimii și creierului, accentuând efectele hipoxiei. Din acțiunea contradictorie a hiperventilației cu cea a bioxidului de carbon se produce un compromis fiziologic. Se înțelege astfel de ce nu crește toleranța la înălțime printr-o ventilație suplimentară voluntară, ea interferând o autoreglare fiziologică. Adăugarea în gazul inspirat a unei concentrații controlate de CO_2 ar trebui să atenueze efectele altitudinii, dar este mai practică o adiție de oxigen.

Cel mai fiziologic mijloc de protecție rămâne adaptarea curbei de disociere a oxihemoglobinei, menționată anterior, ca și redistribuirea sângelui în diferite organe.

Manifestările aerohipoxiei sunt sărace, depinzând de rata de ascensiune, altitudinea finală și durata expunerii. Apare mai întâi o senzație de disconfort, ce poate servi ca semnal de alarmă. Scăderea judecății critice și a autocontrolului, ca și euforia, ori alte manifestări subiective pot fi atenuate prin prevenirea persoanelor de pericol. S-au efectuat foarte mult experimente în barocameră, de către cercetători avizați. Iată câteva rezultate obținute în neurohipoxia creată artificial, corespunzând la o ascensiune de 300 m pe minut, echivalentă zborului cu balonul sau într-un avion fără cabină presurizată sau oxigen: până la 3 km nu se constată modificări respiratorii sau cardio-vasculare, ci doar o diminuare a capacității de învățare și a adaptării la întuneric; între 3 și 5 km începe compensarea fiziologică respiratorie și cardio-vasculară, capacitatea de efort se reduce, descresc performanțele mintale, dar timpii de reacție simpli nu sunt modificați; între 5 și 7 km frecvența cardiacă și cea a respirației cresc, însoțite de cefalee și amețeli, continuate cu apatie și indiferență; reacțiile emoționale sunt variabile, de la euforie la depresiune și atitudini agresive; coordonarea neuro-musculară scade, exprimată clar prin deteriorarea scrisului. Fenomenele pot avansa până la pierderea conștienței; deși altitudinea la care se produce această tulburare majoră este variabilă, pentru majoritatea subiecților ea se situează la 7 km. S-a remarcat rezistența deosebită a persoanelor aclimatizate la viața în localități situate la mari altitudini terestre.

Cel mai eficient remediu pentru suprimarea efectelor neuro-psihice este creșterea PO_2 în aerul inspirat la un nivel apropiat de cel al mării. În acest scop s-au realizat diferite tipuri de măști ce asigură, la nivelul unei piese ce se adaptează în gură, un debit suficient de oxigen, provenit dintr-un rezervor cu capacitatea de 500 ml, atașat la mască. Limita utilizării echipamentului cu oxigen este de circa 12 km. De la acest punct, presiunea barometrică obținută prin utilizarea oxigenului 100% este prea redusă spre a menține o presiune de oxigen la nivel pulmonar care să asigure un minim de siguranță.

Zborurile la altitudini de peste 12 km devin posibile prin presurizarea cabinei de pilotaj, asociată cu utilizarea măștii de oxigen, această soluție fiind valabilă până la 15,2 km. În continuare apar modificări particulare ale mecanicii respiratorii. Dacă, în mod fiziologic, inspirul este activ, efortul depus în mod normal este acum suplinit de regulatorul de oxigen al măștii, pătrunderea gazului provocând destinderea pasivă a plămânilor. Pentru expir însă, în mod normal pasiv, trebuie depuse eforturi considerabile. Mai importante ca efect sunt modificările circulatorii provocate de creșterea presiunii intratoracice, ce se opun returului sângelui venos în torace, crescând astfel presiunea sanguină în inima dreaptă. Ca o adaptare rapidă, crește presiunea arterială, circulația fiind astfel menținută, dar sporirea cantității de sânge, în scurt timp în

tot sistemul venos, nu este tolerată prea mult timp de organism. Presiunea venoasă periferică mai produce trecerea de plasmă în țesuturi, ceea ce conduce la colaps prin reducerea volumului circulator. Ca urmare, frontiera de altitudine a zborurilor cu avionul a fost ridicată până la 30 km, prin utilizarea unor mijloace care să suprime efectele creșterii presiunii intratoracice. În acest scop, se aplică la nivelul toracelui și membrelor o contrapresiune ce se poate obține cu ajutorul unui „combinezon" special. Cercetările modificărilor fiziologice ale funcțiilor respiratorie și cardiovasculară în condițiile amintite au atras atenția asupra unor acțiuni importante, dovedindu-se utile în clinica medicală.

Un alt aspect apărut odată cu extinderea zborurilor cu avionul constă în modificările induse de *decompresiunea hipobarică*. Primele observații certe au fost efectuate de piloți care, în ultimul război mondial, zburau ore întregi, la circa 10 km, în cabine nepresurizate. Ulterior, fenomenul a fost studiat în laboratoare. La altitudine de 11,5 km, 50% din subiecți prezintă simptome de decompresiune, ce dispar la majoritatea după o oră de la revenire la presiune atmosferică, în 30% din cazuri tulburările persistând 2–3 ore. Există o variabilitate individuală, predispoziția crescând la obezi și vârstnici.

În contrast cu aerohipoxia, răul prin decompresiune hipobarică este greu predictibil și cu o expresie polimorfă. Cel mai frecvent apar dureri articulare, cu afectarea motilității. Recompresiunea la altitudine joasă conduce la restabilire completă, dar, după revenirea la altitudine, durerile reapar exact la nivelul acelorași articulații. Mult mai puțin frecvent, dar mai alarmant, este disconfortul respirator, accentuat prin inspir profund și tuse. În unele situații, el poate evolua spre asfixie și colaps. Rareori apar decolorări și „marmorări" la nivelul pielii. Au fost descrise și tulburări neurologice variate: voalarea vederii, defecte ale câmpului vizual, anestezie regională, paralizii selective ale extremităților, toate dispărând rapid după recompresiune. Extrem de rar se poate produce șocul, care impune expunerea subiectului în camere hiperbare cu oxigen.

Explicația fiziologică a acestor tulburări se suprapune într-o măsură cu cea a modificărilor apărute în mediul hiperbaric, existând însă și unele particularități. La presiunea normală, fluidele organismului sunt saturate cu azot și alte gaze inerte, funcție de presiunea parțială din plămâni. Când scade presiunea mediului, saturarea cu azot devine în noile condiții suprasaturare și, în consecință, se tinde la eliminarea excesului de azot prin plămâni. Sunt necesare câteva ore pentru revenirea la noul nivel de saturație și, în plus, rata de îndepărtare a azotului nu este aceeași pentru diferite zone ale organismului. Ca urmare, se formează mici bule de azot, tolerate bine în țesuturi cu o complianță suficientă; dimpotrivă, când mediul nu este elastic, presiunea determinată de bule persistă, poate provoca dureri, leziuni tisulare sau obstrucția curentului sanguin.

În aviația civilă aceste inconveniente se rezolvă prin presurizarea cabinelor cu călători, unde presiunea oxigenului rămâne mereu de minimum 150 mmHg. Se reduc, astfel, la minimum efectele barotraumei, iar răul de avion care apare la unele persoane mai sensibile este, în general, tolerabil.

21.5.3. ASPECTE FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE ÎNTÂLNITE ÎN COSMONAUTICĂ

Problemele fiziologice, uneori la limită cu fiziopatologia, puse de cosmonautică, sunt determinate, în esență, de două aspecte: natura mediului extraatmosferic și dinamica zborului spațial. Ele nu diferă radical de cele ale aeronauticii, dar pot fi considerate adesea cazuri limită. Părăsind atmosfera terestră, omul nu abandonează doar sursa sa naturală de oxigen, ci și un veritabil scut protector exercitat de aceasta. Se știe că, în vidul cosmic, gazele dizolvate în lichidele și țesuturile organismului se degajă, iar apa se vaporizează. În plus, centura terestră de ozon oprește o fracțiune importantă din radiațiile extraterestre de origine galactică sau solară. De asemenea, în atmosferă sunt volatilizați, arși sau neutralizați din punct de vedere al energiei cinetice, prin frecare, meteoriții care în spațiul cosmic circulă liber, constituind o amenințare pentru viața cosmonauților. Ca urmare, natura mediului extraterestru impune izolarea omului de ambianță, într-o cabină sau un costum de scafandru etanșeizate ermetic și conținând o atmosferă artificială.

Zborul spațial comportă trei faze: *(a)* în faza inițială, viteza vehiculului crește progresiv, organismele cosmonauților fiind supuse la accelerații mari și vibrații intense; *(b)* odată atinsă viteza necesară desprinderii de forța de atracție terestră, motoarele sunt oprite și se produce starea de imponderabilitate: *(c)* în faza terminală a zborului, în timpul revenirii în atmosfera terestră, organismul este supus la o decelerație accentuată și la o creștere a temperaturii ambiante.

Efectele primei faze și ale celei de-a treia depind decisiv de tehnicile de lansare și revenire în atmosferă, în aceste perioade producându-se uneori incidente și accidente. Progresele tehnice realizate au atenuat în mare măsură efectele asupra cosmonauților, dar mai rămân încă unele probleme de rezolvat. Tehnicile utilizate diferă sensibil în cazul celor două „superputeri" angajate, alături de alte țări, în explorarea cosmosului și o colaborare în acest sens ar ameliora rezultatele. În ceea ce privește starea de imponderabilitate, s-a încercat atenuarea sau chiar suprimarea ei prin crearea unei presiuni artificiale, echivalentă atmosferei terestre.

21.5.3.1. Atmosfera artificială din cabina spațială

Compoziția și presiunea atmosferei artificiale din cabina spațială etanșă trebuie, în principiu, să fie comparabile cu condițiile de la nivelul mării, pentru ca randamentul fizic și psihic al cosmonauților să se desfășoare în condiții optime. În consecință, în unele tipuri de cabine spațiale s-a conservat presiunea de 760 mmHg, dar imperative de ordin tehnic și, în mod deosebit, probabilitatea de ruptură a peretelui cabinei incită tot mai mult o îndepărtare de la aceste condiții ideale pentru adoptarea unor soluții care să atenueze acest risc major.

Un accident mecanic, perforarea cabinei de către un meteorit, poate provoca, în câteva milisecunde, scăderea la zero a presiunii din cabină, ca rezultat al decompresiunii rapide sau explozive. Efectele asupra organismului sunt legate, pe de o parte, de variația presiunii gazoase totale și de viteza acestor variații și, pe de altă parte, de acțiunea vidului cosmic.

Fenomenele provocate de scăderea bruscă a presiunii barometrice sunt imediate. În momentul decompresiunii, distensia gazelor conținute în organele cavitare, închise sau semiînchise (stomac, intestine, sinusuri faciale, ureche medie, plămâni), provoacă barotraume. Dacă ieșirea gazelor se efectuează prin orificiile naturale tot atât de rapid ca prin orificiul rezultat prin perforarea cabinei, este posibil să nu rezulte nici o rupere tisulară. Astfel, după încercări pe animale, la decompresiune bruscă au fost efectuate experimente pe voluntari, constatându-se că o presiune diferențială de 340 mmHg a fost perfect suportată. De aceea, presiunea de 300 mmHg adoptată pentru majoritatea cabinelor navelor cosmice protejează cosmonauții de ruptura organelor interne în caz de accident. Vidul cosmic, însoțit de temperaturi foarte scăzute, are următoarele efecte: vaporizarea apei, anoxia bruscă, disbarismul, răcirea organismului. În vidul spațial, apa organismului trece în stare de vapori, fenomen deosebit de fierberea produsă prin aport caloric exterior sistemului. Căldura necesară vaporizării este captată din organism, vaporizarea oprindu-se când totalitatea lichidelor organismului a trecut, prin congelare, în stare solidă. La 6 s de la decompresiune debutează vaporizarea în auricule, producând embolii gazoase și la nivelul pleurei, unde antrenează un colaps pulmonar parțial. În 8 s presiunea arterială se prăbușește, circulația sângelui se întrerupe, privând instantaneu țesuturile de oxigen și antrenând o vaporizare generală. Se produce o mărire de volum a organismului, limitată de rezistența țesuturilor la distensie, îndeosebi a tegumentelor. Frecvența cardiacă scade considerabil, stopul cardiac apare în două minute. Dacă subiectul este recomprimat în primele 80 s de la accident, vaporii trec instantaneu în stare lichidă, contracțiile cardiace redevin eficiente și, în general, nu se observă sechele.

Fenomenele descrise anterior sunt atât de dramatice și rapide, încât acoperă prin amploarea lor pe celelalte. Astfel, efectele anoxiei bruște, determinată de vidul spațial, nu pot fi observate decât dacă, în momentul perforării cabinei, cosmonautul poartă un „costum de altitudine" ce împiedică vaporizarea. În acest caz, ca urmare a privării de oxigen, în 13–15 s apar dezorientarea, confuzia, incapacitatea formulării unui raționament corect și, în 17–19 s, pierderea conștienței. Mișcările voluntare se opresc, mușchii se relaxează, se observă câteva mișcări convulsive, dilatație pupilară, relaxarea sfincterelor, sincopă respiratorie, apoi oprirea oricărei activități electrice a creierului. Totuși, contracțiile cardiace persistă până la 2 minute. Dacă reoxigenarea este efectuată în acest interval se obține o recuperare funcțională, iar subiectul nu conservă nici o amintire despre accident.

Disbarismul, adică ansamblul fenomenelor determinate de degajarea gazelor dizolvate în lichidele și țesuturile organismului, este mai lent. Volumul total de gaze libere (azot, argon, CO_2) este redus, la circa 1 litru în cazul omului și, în consecință, nu are un rol important în aceste accidente. Perturbările variază în funcție de țesuturile sau organele afectate: dureri articulare, prurit și eritem cutanat, nevralgii, tulburări pulmonare, cardiace și nervoase. Disbarismul poate surveni când cosmonautul pătrunde fără precauții în cabină, unde presiunea barometrică este de 300 mmHg. Pentru a-l evita, este suficient ca el să respire câteva zeci de minute oxigen pur, în scopul eliminării excesului de azot.

Toate pericolele rezultând din expunerea organismului la vidul cosmic sunt îndepărtate prin îmbrăcarea costumului de altitudine, cu cască etanșă, asigurând o oxigenare convenabilă și o contrapresiune de ordinul a 145 torr pe ansamblul corpului. Utilizarea „combinezonului spațial" permite decomprimarea cabinei și evoluția la exterior.

Paralel cu problema presiunii din interiorul cabinei se pune cea a compoziției chimice a atmosferei interioare. Utilizarea oxigenului în locul unui amestec gazos este posibilă, cu condiția de a opta la o presiune joasă, de circa 300 mmHg, ce poate fi suportată un timp nedefinit. Atmosfera monogazoasă prezintă avantaje tehnice, realizare simplă și control facil, dar crește riscul de incendiu. Concomitent, este necesară o îndepărtare sistematică a CO_2 eliminat de cosmonauți, rămânerea îndelungată în cosmos impunând condiții foarte apropiate de cele de la nivelul mării; de aceea, presiunea O_2 în cabină trebuie să fie mereu între 145–300 torr oxigen, în timp ce PCO_2 nu trebuie să depășească 5 torr. Până în prezent s-a apelat la absorbanții chimici ai CO_2. Pentru călătorii mai lungi, rezervele de oxigen lichefiat, îmbuteliat, ar deveni prea voluminoase și, de aceea, se apelează la procedee chimice de obținere a oxigenului. În perspectivă se încearcă un procedeu ideal, reciclarea bioxidului de carbon, cu recuperarea oxigenului, grație simbiozei între organism și vegetalele cu funcție clorofiliană.

21.5.3.2. Mediul cosmic sau spațial

Expresia de vid cosmic nu corespunde realității, cosmonautul fiind expus radiațiilor de origine extraterestră, variațiilor câmpului magnetic și, mai puțin, meteoriților.

În spațiul cosmic temperatura variază între −150°C și +150°C, în funcție de orientarea față de soare, natura și culoarea materialului expus. Presiunea este extrem de scăzută, de ordinul 10^{-13} mmHg. Este inutil de precizat că majoritatea structurilor vii nu supraviețuiește în acest mediu foarte ostil vieții. Totuși, pe suprafețele vehiculelor spațiale au fost găsite microorganisme vii, chiar după 4 luni de expunere, în zonele neexpuse radiației solare. Recordul de supraviețuire aparține unui streptococ, izolat pe o cameră de televiziune plasată în sonda spațială Surveyor III, după o rămânere pe lună de 2 ani și jumătate. Cosmonauții sunt însă protejați de vidul și temperaturile cosmosului.

Pentru om, riscul cel mai constant este cel al radiațiilor corpusculare (electroni, protoni, gelioni, nuclee grele ca Fe, Ni, Ca, C, O_2) și electromagnetice sau fotonice (gamma, X, ultraviolete, luminoase, infraroșii). Unele elemente sunt de origine galactică, având o foarte mare energie și viteză, altele de origine extragalactică. Radiațiile solare devin foarte intense în perioadele erupțiilor solare.

În jurul pământului există două câmpuri magnetice circulare ce opresc o mare parte din radiațiile cosmice, formându-se, astfel, centurile radioactive Van Allen. În cursul zborurilor interplanetare, traversarea centurilor Van Allen trebuie să se facă rapid, pentru evitarea absorbției de doze importante de radiații. O altă soluție constă în părăsirea pământului la nivelul polilor.

Fotonii și particulele cu energie joasă nu penetrează pereții cabinei, dimpotrivă, particulele de înaltă energie pot traversa blindaje din oțel de câțiva centimetri. Fracțiunea de energie absorbită la nivelul peretelui devine sursă de radiații secundare, ce creează o ionizare locală foarte crescută, afectând cosmonauții. Deocamdată, nu se cunoaște suficient riscul de iradiere în timpul zborurilor cosmice, totuși, după un sejur de mai multe luni în spațiul cosmic, el poate crește.

Expunerea la câmp magnetic conține două alternative: străbaterea câmpului magnetic intens, care înconjură pământul și, apoi, acțiunea unui câmp magnetic foarte slab sau nul în spațiu. Nu se cunosc, încă, efectele rămânerii îndelungate în zone amagnetice.

Un risc foarte redus îl prezintă ciocnirea navei spațiale cu micrometeoriți. Aceștia se deplasează cu viteze foarte mari, 10 km/s până la peste 270 km/s. Masa lor redusă, uneori de ordinul picogramelor, nu permite traversarea peretelui cabinei. Probabilitatea de impact cu un meteorit având masa de 1 g este, pentru un vehicul cu diametrul de 3 m, de o dată pe an. Nici acest impact nu perforează peretele.

21.5.3.3. Consecințele accelerației și decelerației

Din punct de vedere fiziologic, lansarea rachetei și revenirea navei spațiale în atmosfera terestră sunt de aceeași natură: accelerațiile și decelerațiile pun în joc forțe de inerție. Se modifică doar sensul acestor forțe, dar, în ambele cazuri, se produce o creștere a greutății, care este egală, așa cum se știe, cu produsul dintre masă și accelerație. În plus, în cursul funcționării lor, motoarele sunt surse de vibrații.

Ca urmare a accelerărilor și decelerărilor apare a stare de supraponderabilitate, ce provoacă o mărire temporară a greutății organismului. Deoarece diversele lichide și țesuturi din corpul uman nu sunt omogene, deci nu au aceeași densitate, creșterea greutății lor este și ea neomogenă, antrenând o serie de perturbări. Creșterea greutății diferitelor organe poate fi calculată teoretic în funcție de: intensitatea accelerațiilor, rapiditatea cu care ele sunt atinse, sensul în care se exercită și durata lor. Aceste calcule teoretice au fost confirmate experimental și, în consecință, în prezent, efectele supraponderabilității sunt bine cunoscute în aeronautică. A devenit, astfel, posibilă alegerea unor caracteristici ale accelerării și decelerării care să facă tolerabile pentru om lansarea și revenirea pe pământ.

O accelerație de 6,65 de ori mai mare decât accelerația gravitațională (deci de 6,65 g), acționând 2 minute, permite atingerea vitezei necesare pentru propulsarea unui satelit pe orbită, în timp ce la 3,32 g sunt necesare 4 minute pentru a obține același rezultat. În scopul atingerii vitezei necesare pentru desprinderea de atracția terestră, este necesară o accelerație de 9,2 g, acționând 2 minute, sau 4,6 g, timp de 4 minute.

Revenirea în atmosfera terestră se face mai lent, pentru evitarea decelerărilor considerabile și a combustiei vehiculului, prin frecarea cu aerul. Se ating decelerări de 6–7 g, timp de 3–4 minute.

Forțele de inerție dezvoltate de aceste accelerări și decelerări sunt greu suportate când se exercită după axul longitudinal al corpului. Dacă oasele și mușchii rezistă, fluidele organismului, îndeosebi sângele, se deplasează către membrele inferioare sau spre extremitatea cefalică, după sensul forțelor de inerție.

Când sângele părăsește regiunea cefalică apar tulburări de vedere cu senzație de voalare a obiectelor, până la cecitate. Urmează pierderea conștienței. Aceste tulburări sunt pasagere, cu condiția ca accelerările să nu treacă de câteva minute. Dacă sângele trece de la nivelul membrelor inferioare spre extremitatea cefalică, apar dureri intense, turgescență a mucoaselor, hemoragii rino-faringiene, senzația de „vedere roșie", până la orbire temporară și pierderea conștienței.

Când forțele de inerție se exercită în planul transversal al corpului, abdomen-zona dorsală, și invers, sau lateral, pe flancuri, ele sunt mult mai bine suportate. Subiectul resimte o impresie de compresiune toracică, dar poate suporta această situație 3 minute la o accelerație de 6 g și aproape 2 minute la 8 g. De aceea, cosmonauții sunt lansați în spațiul cosmic întotdeauna în decubit dorsal. La revenirea în atmosferă, cabina este basculată înainte, în timp ce cosmonauții păstrează aceeași poziție. Ca urmare, forțele de inerție dezvoltate prin decelerație se exercită în același sens ca în momentul plecării, abdomen-zonă dorsală.

Fazele active ale zborului, lansarea și revenirea în atmosferă sunt acompaniate de fenomene secundare: vibrații-trepidații și vibrații acustice, zgomote, infrasunete și ultrasunete. Vibrațiile, uneori jenante, nu depășesc totuși pragul de toleranță pentru durata expunerii. O parte din energia lor este absorbită de materiale interpuse, iar sistemul acustico-vestibular este protejat, într-o măsură, de cască.

21.5.3.4. Starea de imponderabilitate

Faza pasivă a călătoriilor în spațiul cosmic creează starea de imponderabilitate sau agravitație. Efectele fiziologice ale acestei stări au fost îndelung cercetate în laboratoare, cu ajutorul simulatoarelor. Prin zborurile orbitale prelungite și cu ocazia primilor pași ai omului pe lună s-au obținut numeroase informații, mult mai valoroase decât primele, deoarece imponderabilitatea, spre deosebire de hipergravitație, nu poate fi reprodusă perfect în laborator.

Speciile animale de pe pământ au apărut şi au evoluat continuu, adaptându-se la gravitaţia terestră. Este, de aceea, de interes pentru medicină şi biologie, în general, să se observe modificările fiziologice ale organismului în condiţiile absenţei îndelungate a gravitaţiei.

Starea de imponderabilitate perturbă numeroase funcţii, dar nu împiedică activitatea normală a omului, îndeosebi pe parcursul a câtorva săptămâni.

Vom enumera pe scurt, în continuare, principalele modificări produse de starea de imponderabilitate. De la începutul fazei orbitale a zborului, se produce o redistribuire a masei sanguine în *sistemul cardio-vascular:* 0,6 până la 2 litri de sânge abandonează partea inferioară a corpului pentru a se dirija spre regiunile cefalică, cervicală şi toracică. Sângele se acumulează inclusiv la nivelul inimii, producând o dilataţie atrială şi, prin receptorii sensibili la variaţiile de volum de la acest nivel, pe cale nervoasă, se va diminua brutal secreţia de hormon antidiuretic, la care se adaugă diminuarea secreţiei de renină şi aldosteron. Rezultă o creştere a diurezei şi, implicit, o pierdere urinară de sodiu. Aşa se explică reducerea volumelor lichidiene, exprimată printr-o pierdere în greutate de 2–4 kg, observată la cosmonauţi. Aceste fenomene sunt, totuşi, tranzitorii şi, aşa cum au demonstrat lucrările lui C. Berra şi colab., organismul se adaptează la noile condiţii. Astfel, hipovolemia va antrena rapid o reacţie inversă, adică hipersecreţie de aldosteron şi ACTH. Ca urmare, în ziua a patra de zbor volumele lichidiene şi greutatea cosmonautului se stabilizează pentru întreaga durată a misiunii spaţiale. Cordul pare puţin afectat, tahicardia funcţională din timpul lansării fiind urmată de un ritm normal sau chiar de o bradicardie. Tensiunea arterială este uşor diminuată, iar debitul cardiac uşor crescut, aşa cum au arătat studiile pe cosmonauţii staţiei Saliut 6. Chiar dacă aceste modificări sunt minime, aparatul cardio-vascular funcţionează în condiţii anormale pe toată durata zborului. Astfel, modificările poziţiei corpului nu mai pot angaja fenomene reflexe ce permit evitarea, la sol, a acumulării de sânge în segmentele inferioare, când corpul are poziţie verticală. De aceea, astronauţii pot prezenta vertije, greaţă sau tendinţe la sincope, prin trecerea de la clinostatism la ortostatism. Aceste tulburări sunt efemere şi se previn prin utilizarea în timpul zborului a unor aparate de joasă presiune, care să provoace returul sângelui din membrele inferioare. Cercetările întreprinse în timpul rămânerii prelungite în spaţiul cosmic, ca în cazul misiunilor Saliut-Skylab, au permis o explicare a acestor fenomene şi, de asemenea, ele sunt utile pe un plan mai larg în cunoaşterea mecanismelor reglatoare ale circulaţiei sanguine şi ale volemiei.

În zborurile de lungă durată se presupune că este posibilă o hipotrofie miocardică, evitabilă printr-o gimnastică adecvată.

După sistemul cardio-vascular, *aparatul vestibular* este cel de-al doilea sistem modificat prin absenţa presiunii. În imponderabilitate, percepţia vizuală şi receptorii musculari funcţionează normal. Dimpotrivă, unele componente proprioceptive sunt influenţate şi, în primul rând, graviceptorii situaţi la nivelul articulaţiilor şi tegumentelor, iar, în mod particular, aparatul vestibular. Cilii membranei otolitice rămân imobili în ortostatism sau în momentul modificării poziţiei capului. Dimpotrivă, otoliţii continuă să se deplaseze la mişcările bruşte ale organismului. Ca urmare, centrii nervoşi superiori nu mai primesc semnale normale şi apare impresia de plutire, de rotaţie, în cazul mişcărilor bruşte ale capului, diminuarea activităţii motrice datorită localizării imprecise a obiectelor, precum şi semnele clasice de „rău de călătorie" (paloare, greaţă, vertije, vomismente). Se produc şi iluzii senzoriale, legate de discordanţele între informaţiile furnizate de văz şi cele provenind din urechea internă, ceea ce provoacă o oarecare dezorientare. Noţiunile de sus şi jos dispar. Aceste tulburări sunt, cel mai adesea, efemere, apar în prima zi şi dispar în general după 3–4 zile, organismul probând astfel remarcabile posibilităţi de adaptare. Tulburările vestibulare, îndeosebi o pierdere a echilibrului, pot apărea şi la reîntoarcerea pe pământ, dar dispar în câteva zile.

Studiul fiziologiei vestibulare a beneficiat, în mod evident, de datele obţinute în zborurile cosmice. Suprimându-se, în mare parte, prin imponderabilitate rolul aparatului otolitic, s-a constatat exagerarea funcţiei vizuale, care intervine, de asemenea, în determinarea echilibrului. Fiziologia spaţială permite, de asemenea, studiul corelaţiei între analizatorul vizual şi sistemul vestibular.

Ingestia de alimente sodice şi îndeosebi de lichide este suportată cu dificultate. Inconvenientele se evită prin priza de alimente uscate şi rehidratate în pungi de material plastic în momentul ingestiei. După angajarea alimentelor în esofag, progresia lor se efectuează pe cale reflexă, iar digestia se desfăşoară normal.

La nivelul *sistemului locomotor,* imponderabilitatea exercită o serie de efecte şi, în primul rând, datorită suprimării greutăţii corpurilor şi obiectelor, produce o punere în repaus parţial a acestui sistem. Discurile intervertebrale, în mod normal comprimate prin greutatea corpului, se pot destinde, ceea ce explică creşterea taliei astronauţilor cu 2–4 cm. A fost obiectivată o demineralizare a oaselor, prin pierderea calciului, relevată radiografic după zbor. Ea se acompaniază de o atrofie a traseelor ţesutului osos spongios. S-a observat o creştere cu 50% a excreţiei urinare de calciu, care apare foarte curând şi se stabilizează după o lună. Ţinând seama de aportul alimentar, pierderea de calciu este de 100 mg pe zi (misiunile Skylab).

Demineralizarea a fost comparată cu osteoporoza vârstnicilor şi variază funcţie de doi factori: individual şi durata zborului. În cadrul zborului Saliut 6, de 175 de zile, s-a constatat o demineralizare variind între 2 şi 8%. Cu toate că pierderile calcice diminuează prin practica exerciţiilor fizice (cu resorturi elastice) asociate cu regim alimentar bogat în calciu, ele nu pot fi niciodată suprimate în întregime.

Mecanismul demineralizării nu este suficient de clar, fiind legat, probabil, deopotrivă de o osteoliză exagerată şi de o reducere a osteogenezei. Ea traduce o perturbare a mecanismelor responsabile de remanierile osoase, care se produc în mod normal la adult şi conduc la reînnoirea constantă a substanţei osoase. Remanierile osoase depind însă, în afară de acţiunea presiunii asupra scheletului, şi de o serie de hormoni, îndeosebi de calcitonină şi parathormon. În spaţiu, aceşti hormoni nu se modifică, aşa cum au probat dozările din cadrul misiunii Skylab. Dimpotrivă, se pare că alterările osoase din imponderabilitate depind, pe plan hormonal, de o hipersecreţie de glucocorticoizi. La şobolanii trimişi în spaţiu, s-a constatat o hipertrofie a suprarenalelor, or cortizonul se opune remanierii osoase.

Se poate afirma că alterările osoase reprezintă una din problemele viitoarelor zboruri cosmice de durată, din două motive: *(a)* o demineralizare excesivă creează o fragilitate osoasă, cu risc de fracturi; *(b)* o mobilizare excesivă a calciului ar putea da naştere la focare de calcificare în afara oaselor, sau care pot fi la originea unor calculi renali, cu toate consecinţele unei litiaze renale.

În afara scheletului, *sistemul muscular* se modifică prin imponderabilitate; studii antropometrice au probat o diminuare a diametrelor gambelor şi coapselor. Biochimic, se constată o degradare a proteinelor musculare, cu antrenarea unor pierderi azotate importante. Au fost observate alterări infrastructurale ale fibrelor musculare striate şi ale plăcilor motorii. Totuşi, practica repetată a exerciţiilor fizice permite evitarea lor, fapt probat prin examinarea cosmonauţilor sovietici, după 175 de zile de zbor în staţia cosmică Saliut. Important este şi faptul că fenomene comparabile ar putea afecta şi miocardul, supoziţie confirmată de reducerea cu 1% a siluetei cardiace la cosmonauţii misiunii spaţiale Skylab.

Există în timpul zborului o *ameliorare a acuităţii vizuale.* Cosmonautul Cooper remarca faptul că a putut observa mişcarea automobilelor la o altitudine de 80 km. În general, obiectele de formă liniară sunt mai bine percepute. Această ameliorare aparentă a acuităţii vizuale ar putea proveni din condiţiile particulare de observaţie deasupra atmosferei.

Somnul nu este modificat, nefiind, deci, influenţat de lipsa alternanţei zi-noapte.

Pe plan *hematologic,* medicii americani şi sovietici au observat o diminuare cu 10–15% a masei globulare, cu o reducere de 20–30% a reticulocitelor. Reducerea masei globulare provine din creşterea ratei de distrugere a hematiilor îmbătrânite, fenomen confirmat la şobolani (Cosmos 782), care prezentau o hemoliză de 3 ori mai importantă decât martorii. Acest răspuns este legat de absenţa gravitaţiei, deoarece hiperhemoliza dispare la şobolanii plasaţi în centrifuge în timpul zborului.

Unele *glande endocrine* devin mai active; este cazul hipofizei, corticosuprarenalei şi, probabil, al tiroidelor şi glandelor genitale.

La şobolani s-a constatat o creştere a proceselor de apărare imunitară, neconfirmată însă sistematic. Diminuează flora bacteriană anaerobă şi creşte cea aerobă, sunt mai frecvente suşele microbiene rezistente la antibiotice.

Reacţiile observate la nivelul unor organe sau al organismului întreg ar putea rezulta din modificări produse la nivel celular. De aceea, au fost efectuate o serie de experimente pe organisme unicelulare. Datele nu sunt încă edificatoare, dar s-a semnalat o creştere a volumului celular, ca urmare a pătrunderii apei în celule şi a pierderii de Ca, P, K, Mg.

Presiunea este singurul factor de mediu care a rămas constant de la originea pământului şi, de aceea, reprezintă un factor determinant în evoluţia fiinţelor vii. Forma generală a speciilor şi dezvoltarea scheletului apar ca adaptări la presiune, fapt sesizat încă de Galileo Galilei în anul 1638. Presiunea a fost,

deci, în parte, responsabilă, în cursul evoluției, de modificările succesive ale morfologiei componentelor scheletului și de forma generală a ființelor vii. Numeroase studii recente abordează influența presiunii asupra dezvoltării și s-a constatat că ea intervine din primele ore ale dezvoltării, determinând orientarea viitorului plan de simetrie bilaterală a embrionului și, mai târziu, a organismului. Din toate acestea rezultă interesul cercetărilor asupra modificărilor induse de imponderabilitate în rezolvarea unor variate aspecte de fiziologie.

Cucerirea spațiului cosmic înseamnă progrese uneori surprinzătoare, în domenii din cele mai variate, atât prin perfecționarea unor tehnici și metode impulsionate de această reușită de excepție a omului, cât și prin datele concrete care se obțin în timpul misiunilor spațiale. Astfel se explică și spațiul pe care l-am acordat acestui subcapitol, nu ca o expresie a insolitului pe care îl prezintă orice pas al omului în explorarea infinitului cosmic, ci din considerente de ordin teoretic și practic impuse de zborurile cosmice.

21.6. FIZIOLOGIA MEDIULUI HIPERBARIC

Oamenii au încercat întotdeauna să penetreze sub suprafața mărilor și oceanelor, relatări ale unor astfel de tentative găsindu-se în scrierile lui Herodot, Pliniu și Aristotel. Abia în secolul al XIX-lea progresele științei și tehnicii au permis scufundarea cu o anumită securitate. În secolul nostru se realizează progrese decisive în investigarea „lumii tăcerii", cunoscută anterior doar prin probe indirecte. În 1930, scafandrii americani atingeau adâncimi de 100 m, utilizând un amestec respirator alcătuit din heliu și oxigen. Ultimele decenii sunt marcate de reușita excepțională a scafandrilor autonomi moderni, datorită cercetătorilor Le Prieur, Commeinkes și Cousteau.

În ultimii ani, sub presiunea nevoilor științifice industriale și militare, penetrarea și stăpânirea de către om a domeniului submarin a dobândit un interes deosebit. S-a emis ipoteza că în viitor omul își va extinde mediul de viață și sub apă, dar, înainte de toate, în prezent, este de mare interes explorarea imenselor resurse ale mărilor și oceanelor. Cucerirea acestui domeniu este dificilă datorită mediului extrem de ostil, rece, obscur, coroziv și impermeabil pentru undele radio-electrice. În mediul submarin, legile presiunii domină, iar prevenirea efectelor acestora asupra organismului constituie preocuparea fiziologilor și a inginerilor.

Posibilitățile de pătrundere a omului în hidrospațiu se exprimă, în prezent, în două alternative: *(a)* submersia în incinte rigide; *(b)* scufundarea directă, de regulă cu echipamente speciale.

21.6.1. SUBMERSIA ÎN INCINTE RIGIDE

Din punct de vedere fiziologic, este foarte avantajoasă, deoarece organismul uman nu este supus presiunii apei, corespunzătoare adâncimii de scufundare. Scufundarea se produce în incinte rigide, în interiorul cărora echipajul se află la presiune atmosferică normală. Tipurile de submersibile sunt diverse: cel mai frecvent submarinul, apoi batiscaful, batisfera, turela, farfuria scufundătoare ș.a. În afara utilizărilor militare, îndeosebi în cazul submarinelor, submersibilele permit observații corecte utile, dar autonomia lor este uneori redusă.

Fiziologic, singurele limite în imersiile prelungite țin de o serie de aptitudini umane, cele mai importante fiind: facilitatea de adaptare la sarcini foarte diferite, conștiinciozitatea profesională și sociabilitatea, calități indispensabile pentru viața în comun a unui echipaj într-un spațiu redus. De altfel, se efectuează, de regulă, o îmbarcare de probă, cu rolul de a testa aceste calități.

În continuare, ne vom referi la câteva caracteristici ale mediului de viață într-un submarin. Atmosfera incintei ocupate de echipaj este controlată în permanență și regenerată. În general, valoarea minimală pentru oxigen este de 17%, iar concentrațiile maxime pentru bioxid de carbon și oxid de carbon sunt de 1% și respectiv 50 ppm.

Oxigenul este reînnoit chimic, din clorat de potasiu, iar bioxidul de carbon este absorbit cu ajutorul varului sodat. La bordul submarinelor nucleare regenerarea atmosferei este mult mai elaborată, oxigenul obținându-se prin electroliză; două coloane de pământuri rare adsorb gazul carbonic. Alți poluanți, ca oxidul de carbon și hidrogenul, sunt arși prin cataliză, în timp ce aerosolii sunt distruși prin precipitare electrostatică. Toate aceste procedee permit menținerea la bord a unor concentrații de gaze comparabile cu cele ale atmosferei.

Un alt factor important este monotonia vieții, exprimată nu numai printr-o apatie psihică, dar și printr-un dezechilibru pe plan fizic, tradus prin astenie și disfuncție digestivă. Se încearcă o corecție prin echipamente sportive și un program de distracții, precum și prin ședințe de instruire activă.

Dezechilibrul temporal, prin dispariția noțiunii de zi-noapte, este altă problemă, diminuată prin variații de ambianță și iluminare. Separația familială și izolarea sunt, de asemenea, greu de suportat. La submarinele propulsate de motoare Diesel se adaugă zgomotul și vibrațiile.

Temperatura incintelor submarinelor este de până la 55°C în compartimentul de propulsie și de 30–35°C în celelalte zone. Este imposibil de realizat o condiționare convenabilă a aerului, din cauza consumului de energie. Se încearcă, în ultima vreme, ameliorări.

Viața pe un submarin, mic univers total izolat de exterior, deși dificilă, devine suportabilă prin caracterele individuale ale componenților echipajului, care cooperează, oferind încă o probă de adaptare homeostazică, pe un plan mai subtil, psihic.

21.6.2. SCUFUNDAREA DIRECTĂ ÎN MEDIUL ACVATIC

Modalitățile de pătrundere în hidrospațiu constau în două alternative: *(a)* scufundarea liberă, în apnee; *(b)* scufundarea cu echipamente speciale.

Scufundarea liberă este clasică în cazul pescuitorilor de perle și limitată la câteva minute, deoarece rezerva de oxigen din organism este redusă, iar acumularea de bioxid de carbon în sânge produce stimularea directă a centrilor respiratori, exprimată prin necesitatea imperioasă de respirație și revenirea la suprafață. Prin respirarea de oxigen, hiperventilație și antrenament, timpul de apnee poate fi prelungit; recordul este de circa 15 minute. În mod obișnuit, se rezistă 2–3 minute. Deși se mai practică, acest tip de scufundare prezintă un interes redus, iar, din punct de vedere fiziologic, examinarea scufundărilor cu mare rezistență la apnee prelungită nu a condus la concluzii certe. În prezent, s-a extins foarte mult *scufundarea cu echipamente speciale*, cu două alternative, *scafandrul greu* și *scafandrul ușor*. În primul sistem, scafandrul greu, alimentarea cu aer se efectuează de la suprafață, printr-un tub de legătură între pompa ce realizează alimentarea și costumul scafandrului, la nivelul căștii rigide. Deși timpul de rămânere la adâncime se poate prelungi, autonomia acestui tip de scafandru este limitată și rămâne utilă pentru lucrul la adâncimi reduse, în preajma coastelor maritime. Dimpotrivă, scafandrul ușor este autonom, de aceea se poate deplasa la adâncimi importante. Extins mult în ultimul timp, acest tip de scufundare se efectuează cel mai frecvent în următoarea situație: echipajul rămâne timp îndelungat la adâncime sub presiune, într-o casă laborator submarină, incintă din care cercetătorul iese periodic pentru explorarea și lucrul în mediul subacvatic. Echipamentul scafandrului autonom este complex și constă, în afara costumului, din aparatul de respirat subacvatic (alcătuit din butelii cu aer sub presiune, reductor de presiune, tuburi de legătură cu piesa bucală), vizor, tub respirator de suprafață, labe de înot, centură de lest, vestă de salvare, ceas subacvatic, busolă, profondimetru, precum și o serie de accesorii necesare explorării subacvatice sau lucrului la adâncime.

Elementul fundamental al vieții omului în mediul subacvatic este de ordin fiziologic. Omul este obligat să trăiască la o presiune ambiantă superioară celei normale și apoi el trebuie să revină la suprafață. Deși viața în primele sale forme a apărut în apele mărilor și oceanelor, iar animalele, inclusiv mamiferele și omul, păstrează încă o „amintire" a acestei origini în compoziția mediului intern, mediul subacvatic este complet ostil omului. Aceasta din cauza concentrației reduse de oxigen (circa 0,35% la 20°C), cât și datorită imposibilității captării sale, accesibilă doar animalelor ce posedă organe specializate. Experimental s-a încercat, totuși, captarea oxigenului din apă, cele mai promițătoare rezultate obținându-se prin utilizarea unor membrane de siliconi. Pagnelli și colab. (citați de C. O. Pastuch) au obținut supraviețuirea subacvatică a animalelor într-o cușcă ermetică cu un perete alcătuit dintr-o membrană siliconică. Dar aceasta este o problemă de viitor.

Asigurarea respirației este problema crucială de care depind accesul și viața omului în mediul hiperbaric. În acest scop, au fost imaginate mai multe soluții, dintre care utilizabile sunt doar două, pe care le vom prezenta în secțiunea referitoare la aspectele tehnice ale accesului subacvatic.

Din foarte multele date acumulate referitoare la fiziologia mediului hiperbaric, vom sintetiza o serie de aspecte cu privire la: efectele hiperbarismului şi gazelor la presiune crescută asupra organismului; problemele esenţiale ale imersiei; problema decompresiei; alternative şi metode de intervenţie submarină.

21.6.3. EFECTELE HIPERBARISMULUI ŞI GAZELOR LA PRESIUNE CRESCUTĂ ASUPRA ORGANISMULUI

Presiunea este o mărime definită drept coeficient al unei forţe exercitate asupra unei suprafeţe. Valoarea sa se exprimă în general în bari (1 bar = 10^6 dyn/cm^2, sau 10^5 pascali, ori 0,9869 atmosfere, sau 1,10197 kg/cm^2). Apa este de 800 de ori mai densă ca aerul, iar, dacă la nivelul mării, la suprafaţă, organismul este supus doar presiunii atmosferice (presiunea atmosferică: 760 mmHg = 1,013 bar), în scufundare se adaugă presiunea hidrostatică, datorată greutăţii coloanei de apă aflate deasupra. Presiunea apei creşte cu aproximativ 1 atm, sau 1 bar, la fiecare 10 m adâncime. Efectele multiple ale presiunii asupra organismului pot fi sistematizate în trei grupe: mecanice, biofizice şi biochimice, la care se adaugă efectele deperdiţiei calorice. Cunoaşterea acestor efecte este extrem de importantă în practica imersiei prin intermediul sistemelor-scafandru.

Efectele mecanice ale presiunii hidrostatice se descriu considerând organismul ca fiind alcătuit din gaze (de fapt, cavităţi cu conţinut gazos), lichide (umorile, dar şi ţesuturile moi) şi solide (ţesuturile osoase). Lichidele şi solidele sunt practic incompresibile, modificările structurale nu apar decât la sute de atmosfere şi, deci, disbarismul subacvatic nu va acţiona în acest caz. Dimpotrivă, în cavităţile cu conţinut gazos, efectele presiunii se resimt puternic, conform legii Boyle-Mariotte, după care, odată cu creşterea presiunii, volumul gazului scade. Astfel, un volum de aer de 1 000 cm^3 (la presiunea atmosferică de 1 atm) se va reduce, la 30 m adâncime (4 atm), la 250 cm^3. Normal, în căile respiratorii există o presiune (P_1) egală cu cea atmosferică, o atmosferă absolută (1 atm). Prin scufundare, asupra toracelui va acţiona însă o presiune mai mare (P_2), rezultată din presiunea atmosferică plus presiunea hidrostatică la adâncimea dată. Presiunea exercitată din exteriorul toracelui devine astfel mai mare decât cea din interiorul toracelui, această diferenţă exprimându-se sub forma unui gradient de presiune (DP). În aceste condiţii, expirul va fi favorizat prin presiunea crescută extratoracică, iar inspirul, etapa activă a ventilaţiei pulmonare, va fi obstrucţionat, ceea ce conduce la creşterea lucrului mecanic ventilator. Este suficientă o valoare a lui DP de 0,2 atm pentru ca inspirul să devină imposibil, ceea ce înseamnă că un om fără echipament adecvat, aflat la doar 2 m adâncime, nu mai poate respira, deoarece $DP = P_2 - P_1 = 1{,}2 - 1 = 0{,}2$ atm. Toracele este blocat în poziţie expiratorie. Creşterea în continuare a adâncimii şi, deci, a presiunii accentuează diminuarea volumului toracic până la poziţia de expir maxim forţat şi orice creştere suplimentară a presiunii va produce de acum înainte leziuni toraco-pulmonare.

Presiunea exercită efecte mecanice importante asupra urechilor şi sinusurilor. În mod normal, echilibrul baric din urechea medie şi sinusuri se obţine prin manevra Valsalva (expiruri forţate cu gura închisă şi comprimarea laterală a narinelor), care favorizează trecerea aerului din căile respiratorii în urechea medie, trompa Eustachio şi în sinusuri, prin comunicările naturale. În mediul subacvatic, căile de comunicare cu exteriorul sunt blocate, echilibrarea presiunilor devenind imposibilă, ceea ce conduce la apariţia barotraumei.

Presiunea hidrostatică va acţiona asupra feţei externe a timpanului şi ea nu va putea fi echilibrată printr-o contrapresiune internă, datorită blocării trompei Eustachio. Proeminând în urechea medie, timpanul apasă asupra ciocanului, nicovalei şi scăriţei, provocând o creştere a presiunii endolimfei şi congestia în urechea internă. Dacă presiunea creşte, timpanul se rupe, se produc hemoragii în urechea medie, iar alterările din urechea internă evoluează către hipoacuzie şi, prin repetarea accidentului, spre surditate. Este cazul pescuitorilor de perle şi corali, care nu renunţă la scufundări după ce suferă de otite sau rinofaringite.

Efectele biofizice constau, în esenţă, în faptul că, odată cu plonjarea subacvatică, gazele inerte (azot, heliu, hidrogen) existente în aer se dizolvă în sânge, în alte lichide din organism şi în ţesuturi, în funcţie de presiunea lor parţială, conform legii Henry-Dalton. Presiunea gazelor dizolvate creşte mai întâi rapid, apoi mai lent, tinzând spre saturaţie. Curba corespunzând acestei disoluţii poate fi trasată experimental. Deşi reprezentarea într-o ecuaţie a fenomenului este dificilă, se consideră că dizolvarea (în cursul scufundării) şi eliminarea gazelor (la revenirea la suprafaţă) nu este o funcţie liniară de presiune, ci urmează o lege

exponenţială conform ecuaţiei: $\frac{p}{P} = 1 - l^{-Kt}$, unde p reprezintă tensiunea gazului dizolvat, P = presiunea gazului de deasupra lichidului, l = baza logaritmilor naturali, K = un coeficient care depinde de perioada de semisaturaţie a ţesutului respectiv $\left(K = \frac{\ln 2}{T}\right)$. Fiecare ţesut este caracterizat prin perioada sa T, iar, după gradul de irigaţie sanguină, se pot distinge ţesuturi „lente" şi „rapide". Este clar că viteza de creştere a presiunii şi variaţiile acesteia joacă un rol esenţial pe plan fiziologic prin efectul disbarismului care se stabileşte între diferite ţesuturi. Fiecare ţesut prezintă o curbă de saturare şi una de eliminare, proprii pentru gazul inert luat în consideraţie, iar pentru întregul organism rezultă o curbă care reprezintă suma tuturor curbelor ţesuturilor izolate. Fenomenele descrise au o importanţă particulară, aşa cum se va vedea, în practica compresiei (scufundării) şi decompresiei.

Efectele biochimice ale presiunii sunt consecinţa creşterii presiunii parţiale a gazelor din amestecul respirator, fiecare gaz având în aceste condiţii o acţiune toxică asupra organismului.

Paul Bert a descris pentru prima oară (1873) *efectele toxice ale oxigenului* respirat la presiuni parţiale superioare de 1,7 bari, corespunzând la o presiune ce se întâlneşte la 7 m. Efectul Paul Bert, sau hiperoxia, se manifestă prin greaţă, transpiraţii, ameţeli, ce pot degenera în convulsii, urmate de pierderea conştienţei. Se presupune că O_2 hiperbar acţionează ca un toxic al sistemului nervos central, dar mecanismul de acţiune nu este clar. În expunerea prelungită la o atmosferă comprimată (mai multe zile) apare riscul toxicităţii cronice a oxigenului (efect Lorrain-Smith). Pentru evitarea sa, numeroase experimente au stabilit nivelul de toleranţă la o presiune parţială de 0,60 bari. Altfel, plămânii suferă alterări, de la o iritaţie benignă, până la leziuni foarte grave.

Narcoza cu gaze inerte se constată la imersiile cu aer comprimat, fiind denumită „beţia adâncurilor", prin analogie cu intoxicaţia alcoolică acută. Simptomele sunt analoage cu cele din primele stadii ale anesteziei generale, iar, dacă presiunea creşte în continuare, ele evoluează către pierderea conştienţei. Pentru azot, primele tulburări apar la 4,2 atm, adică la 30 m adâncime.

Fenomenele sunt explicate prin acţiunea gazelor inerte la nivelul sistemului nervos central, dar, în realitate, mecanismele moleculare nu sunt limpezite.

Efectul narcotic al diferitelor gaze inerte variază astfel: $He < H_2 < N_2 < Ar$, de unde decurge utilizarea heliului în imersiile de peste 60 m.

În cazul CO_2, efectele toxice se exprimă diferit, în funcţie de valoarea presiunii sale parţiale în aerul inspirat: până la o presiune de 0,02 bari (2% din aerul inspirat), are o acţiune stimulatoare; la o presiune de 0,05 bari, difuziunea sa spre alveole este împiedicată prin lipsa unui gradient alveolo-capilar, ceea ce conduce la o acumulare a CO_2 în ţesuturi, deci acidoză, cu menţinerea stimulării simpatice; la 0,07 bari, predomină tonusul vagal inhibitor, exprimat prin deprimare cardio-respiratorie, vasodilataţie, colaps. În practică, este importantă creşterea toxicităţii CO_2 cu adâncimea; de aceea, el este exclus din amestecul respirator destinat imersiilor.

La presiuni importante, devine exprimabilă şi acţiunea unor agenţi poluanţi aflaţi în cantităţi mici în atmosferă, precum: gazele de combustie şi, îndeosebi, CO, hidrocarburile, uleiurile, care trebuie extrase din amestecurile de gaze utilizate în scufundări.

La mari adâncimi, apare un sindrom nervos particular, la originea sa fiind gazele inerte, care, în locul efectului narcotic menţionat anterior, au o acţiune excitantă asupra neuronilor. Aceste tulburări se previn printr-un ritm de compresie lentă, ceea ce probează eficienţa mecanismelor compensatorii ale organismului. Cercetări numeroase, pe nevertebrate sau vertebrate cu sânge rece (amfibieni, peşti), au probat că fibrele musculare, fibrele nervoase şi sinapsele sunt foarte puţin sensibile la efectele presiunii, când gazul de compresiune rămâne biologic neutru, ca în cazul heliului. În principiu, trebuie să se depăşească 100 m de presiune stimulată pentru a declanşa tulburări apreciabile. Totuşi, omul, maimuţa, pisica şi rozătoarele prezintă tulburări nervoase certe de la 200–300 m profunzime, după compresia rapidă în amestec heliu-oxigen. Brauer şi colab., în urma unui studiu comparativ, subliniază că sensibilitatea la presiune a unei structuri nervoase este cu atât mai mare, cu cât este mai complexă şi, deci, superior situată în clasificarea vertebratelor. Implicit, aceasta înseamnă punerea în joc de neuroni mai numeroşi, asociaţi în lanţuri şi activităţi complexe. De aici ar rezulta ipoteza că tulburările celulare, iniţial minore, sunt sumate în structura nervoasă. Ipoteza pare confirmată de grupul de cercetători din Marsilia, care, în scufundări efectuate la 300–1 000 m de către 20 de subiecţi, a probat că reflexele monosinaptice nu erau alterate. Dimpotrivă,

reflexele care implică o rețea locală de neuroni și, deci, de sinapse erau alterate. Avansându-se explicația, este posibil ca presiunea să altereze configurația externă a membranei și, deci, proprietățile macromoleculelor situate la acest nivel sau chiar stabilitatea organizării lipoproteice a membranei. Este posibil ca, prin aceeași presiune, să fie modificate structura apei sau hidratarea ionilor citoplasmatici, ceea ce înseamnă că limpezirea efectelor presiunii devine și o problemă de biofizică moleculară și celulară.

Efectelor enumerate foarte succint anterior, li se adaugă, în apă, și *deperdiția calorică*, consecință a frigului, împotriva căruia organismul are cele mai reduse posibilități de adaptare naturală. Dacă în aer un om dezbrăcat este în neutralitate termică la 28°C, în apa fără curenți sunt necesare 33°C, datorită căldurii specifice și conductibilității termice mari ale apei. Pierderea calorică depinde de temperatura apei și de curenți, iar, la adâncimi mari, temperatura apei este scăzută, indiferent de latitudine. Organismul posedă o serie de mecanisme ce se opun deperdiției calorice, descrise în acest capitol în secțiunea referitoare la mecanismele adaptării termice. Limitele rezistenței omului în apă rece sunt restrânse: un înotător suportă o temperatură a apei de 15°C, iar, pentru omul îmbrăcat, timpul de supraviețuire este de: 10 minute, în apă, la -3°C; 30 de minute – 1 h, la 0°C și 30 de minute – 3 h, în apă, la 5°C. În aceste condiții, consecutiv suprasolicitării mecanismelor termoreglării, apare starea de șoc, urmată de pierderea conștienței, hipotermie, congelare și moarte. Împiedicarea pierderii calorice de către organism reprezintă un obiectiv important în prelungirea lucrului în apă.

21.6.4. PROBLEMELE ESENȚIALE ALE IMERSIEI

Prevenirea fenomenelor descrise anterior se impune în cazul pătrunderii subacvatice a omului, ca scafandru.

Problema principală constă în *realizarea respirației subacvatice*, pentru rezolvarea căreia s-au propus mai multe soluții, dintre care două s-au impus în practică, prima aplicabilă în cazul scafandrului greu, iar cea de-a doua în cazul scafandrului autonom, sau ușor. Inițial, s-a imaginat, pentru scafandrul greu, un tub rigid cu unul din capete situat deasupra apei, soluție inoperantă, deoarece de la o adâncime de 2 m respirația devine imposibilă. Dacă însă prin tub se trimite de la suprafață aer pompat la o presiune egală cu cea hidrostatică la adâncimea de staționare, prin dispariția diferenței de presiune respirația devine din nou posibilă. Practic, instalația de presurizare a aerului se află în ambarcațiunea de la suprafață, iar aerul este trimis printr-un tub în casca scafandrului. Aerul expirat se elimină în apă printr-o supapă unidirecțională, cu care este prevăzută casca. Prin acest sistem, scafandrul conservă gura, nasul și ochii liberi în interiorul căștii rigide; el vorbește și respiră normal. Există și sisteme neautonome cu circuit semiînchis, în care gazele expirate nu sunt complet eliminate la exterior, trecând într-un rezervor suplu, unde sunt regenerate (debarasate de CO_2), apoi reinspirate. Se reduce, astfel, consumul de gaze.

Scafandrii autonomi sunt înzestrați cu diferite tipuri de aparate pentru respirația subacvatică. Rezerva de aer sub presiune este conținută în butelii pe care acvanautul le transportă cu sine. Autonomia depinde de mărimea rezervorului, dar și de adâncime și de subiectul utilizator. Un sistem celebru cu circuit deschis este cel imaginat de Cousteau și Gagnon, prin care se debitează aer numai în inspir și care prezintă avantajul menținerii în permanență a căilor respiratorii în echilibru baric cu mediul înconjurător. Sistemele cu circuit semiînchis conțin un amestec sintetic fie de O_2–N_2 sau de O_2–He, al cărui conținut în oxigen este determinat în funcție de profunzimea la care se lucrează; amestecul ajunge într-un sac suplu, care stabilește echilibrul de presiune între plămâni și apă. În cazul circuitelor închise, două butelii de gaz (O_2 și un gaz neutru, N_2 sau He) furnizează într-un sac suplu un amestec al cărui conținut în O_2 este controlat automat în toate fazele plonjării. Instrumentul de control al O_2 (captor) este conectat cu un servo-amplificator, ce comandă închiderea sau deschiderea unui jiglor, aducând într-un timp foarte scurt presiunea parțială la valoarea sa stabilită în prealabil. În toate aparatele cu circuit semiînchis și închis, gazele expirate sunt reciclate și debarasate de CO_2 printr-un cartuș depurator. Aparatul cu circuit închis este cel mai performant, asigurând un maximum de autonomie, teoretic până la 500–600 m adâncime.

În ceea ce privește *compoziția amestecului respirator* de gaze utilizat, aerul este contraindicat, deoarece, prin creșterea importantă a densității sale la adâncimi, mărește lucrul ventilator. Se preferă amestecuri respiratorii sintetice conținând heliu, deoarece ele își măresc mai puțin densitatea. Heliul

servește la menținerea normoxiei; astfel, cu creșterea adâncimii, proporția O_2 trebuie să scadă pentru menținerea presiunii sale parțiale inițiale. Folosirea amestecurilor conținând heliu, în special heliu și oxigen („heliox"), previne și pericolul narcozei de adâncime, deoarece He prezintă cea mai mică putere narcotică dintre toate gazele rare.

Frigul constituie un handicap sever pentru scafandru, îndeosebi când acesta efectuează un efort de durată. Până în prezent au fost adoptate în scopul protecției termice două soluții: *(a)* utilizarea unui costum din lână, izolat de apă printr-un alt costum etanș, aerul din incintă contribuind la menținerea temperaturii; *(b)* ajustarea pe corpul scafandrului a unui costum suplu de neopren, de 4–6 mm grosime; acest costum nu este etanș, dar pelicula de apă filtrată ajunge rapid la temperatura corpului, iar grosimea neoprenului asigură izolarea termică.

În plonjarea profundă cele două soluții nu mai sunt operante, deoarece heliul, gaz conductor, nu are puterea izolantă a aerului, în cazul primului tip de costum, iar neoprenul este comprimat sub influența presiunii, protecția sa termică devenind astfel nulă.

Această problemă crucială este tratată în prezent în două maniere diferite: *(a)* utilizarea unui prim strat de îmbrăcăminte încălzită cu o rețea de rezistențe electrice; *(b)* izolarea scafandrului într-o „pungă" de apă caldă, cu un înveliș extern rezistent și un înveliș intern din cauciuc, care se mulează pe corp; apa caldă este introdusă între cele două învelișuri.

O eroare, prevenită doar recent, constă în considerarea exclusivă a deperdițiilor calorice de la nivelul epidermei. În realitate, există importante pierderi prin ciclul respirator, proporționale cu presiunea amestecului respirator și accentuate de marea conductibilitate termică a heliului prezent în amestec. De aceea, în afară de încălzirea corpului scafandrului este necesară și reîncălzirea amestecului gazos pe care acesta îl inspiră.

Dacă vocea umană în aer comprimat se modifică puțin, ea se deformează profund în cazul vorbirii în amestecul gazos oxigen-heliu. Fenomenul se explică prin decalarea în aerul artificial a frecvențelor și amplitudinilor relative ale vocii umane, determinată de creșterea densității mediului aeric și de viteza sunetului în heliu. Or, incapacitatea de comunicare a scafandrului reprezintă un handicap serios, atât în randamentul de lucru, cât și în securitatea sa. De aceea, se utilizează în prezent dispozitive de corectare a vocii, cu o eficiență satisfăcătoare.

În sfârșit, un aspect fundamental al pătrunderii subacvatice a omului este ritmul optim al plonjării. Dacă ne referim la timpul necesar pentru saturarea cu heliu a diferitelor țesuturi din organism, acesta este scurt, ținând seama de efectele de distribuire a circulației sanguine. Presiunea provoacă însă, în scurt timp, o serie de tulburări moleculare și celulare. Prin mecanisme homeostazice de compensare, activitatea celulară tinde să se mențină, dar această adaptare necesită un oarecare interval de timp. Când compresia este rapidă, dezordinea domină procesul compensator. O serie de experimente au permis stabilirea unor scheme optime pentru compresia lentă, determinând eliminarea accidentelor și diminuarea tulburărilor la scafandri.

21.6.5. PROBLEMA DECOMPRESIEI

Când plonjorul urcă spre suprafață, presiunea hidrostatică care se exercită asupra organismului diminuează și, concomitent, se reduc presiunea gazului respirat și tensiunea gazelor dizolvate în sânge. Tensiunea gazelor dizolvate în țesuturi tinde, de asemenea, să diminueze, dar acest proces se produce cu o întârziere variabilă, funcție de tipul țesutului. La un moment dat, tensiunea gazelor dizolvate în țesuturi devine superioară celei a gazelor dizolvate în sânge. Aceasta este starea de suprasaturație, iar fiecare țesut are un anumit coeficient de suprasaturație critică. Dacă urcarea spre suprafață este prea rapidă, echilibrul instabil al gazelor în stare de suprasaturație este rupt și apar bule de gaz, care produc tulburări cunoscute sub numele de „boala de decompresie". Accidentele sunt deosebit de periculoase și, netratate, evoluează către artrite, paralizii definitive sau deces. Circa 60% din accidente au o expresie neurologică, prin localizarea embolilor gazoși, constituiți de bule, la nivelul arterelor măduvei spinării, ca urmare a unei particularități de vascularizație de la acest nivel. Singurul tratament eficient al bolii de decompresie este introducerea accidentatului în barocameră, recompresia sa pentru redizolvarea bulelor de gaz și, apoi, decompresia lentă, conform unor tabele terapeutice de decompresie.

Dacă viteza de revenire la suprafaţă este suficient de lentă, gazele dizolvate în ţesuturi trec în sânge, care le drenează în plămâni, unde ele se elimină. Decompresia lentă se obţine fie prin scăderea continuă a presiunii (urcare continuă), liniar sau exponenţial (decompresie computerizată), fie prin scăderea discontinuă a presiunii sau urcarea în trepte. Ultima metodă se foloseşte cel mai frecvent. Au fost calculate tabele de decompresie pentru aer şi amestecurile respiratorii, în care sunt înscrişi timpii de decompresie pentru fiecare treaptă. Scafandrul memorează timpii şi adâncimile palierelor de decompresie, în funcţie de adâncimea şi timpul de lucru, urmând ca, la revenirea spre suprafaţă, să respecte cu rigoare toţi timpii de decompresie.

În ultimii ani, s-a abordat studiul efectelor stresului gravitaţional la nivel celular, în mod particular răspunsul de la nivel renal. Consecutiv creşterii artificiale a forţei gravitaţionale, s-a demonstrat clar descreşterea excreţiei renale de sodiu şi apă. Simultan, s-a observat la nivelul plasmei creşterea nivelurilor arginin-vasopresinei, activităţii reninei, aldosteronului, norepinefrinei şi scăderea concentraţiei de peptid atrial natriuretic. Dimpotrivă, în condiţiile scăderii stresului gravitaţional, excreţia renală de sodiu şi apă creşte cu 100–400%, iar concentraţiile moleculelor menţionate anterior variază în sens invers. Au fost propuse câteva modele experimentale care pot furniza date utile în investigarea fiziologiei şi fiziopatologiei reglării volumului celular.

21.6.6. ALTERNATIVE ŞI METODE DE INTERVENŢIE SUBMARINĂ

În esenţă, se practică trei forme de intervenţie submarină: plonjarea uşoară, plonjarea cu turelă şi plonjarea la saturaţie.

Plonjarea uşoară se face prin coborârea scafandrului cu propriile mijloace. Aparatul respirator este autonom sau aerul poate proveni de la suprafaţă printr-un cordon. Palierii de decompresie, la revenire, se efectuează direct în apă. Metoda este simplă şi rapidă, iar limitele de scufundare permise se situează la 60–70 m, când se utilizează aer, şi la 100 m, în cazul amestecului oxigen-heliu.

Plonjarea cu turelă este tipul caracteristic al intervenţiei submarine moderne. Plonjorul nu mai coboară prin mijloace proprii şi utilizează o turelă cu ascensor, sau bază de repaus pe fundul apei, în timpul lucrului. Pătrunderea în turelă se face la presiune atmosferică, iar, când imersia s-a terminat, scafandrii presurizează interiorul turelei până la echilibrul hidrostatic cu exteriorul. Prin deschiderea unui panou ei ies din incintă şi, după terminarea lucrului, revin. Când imersia este scurtă, turela poate fi utilizată pentru decompresie. Cel mai frecvent însă, se preferă revenirea la suprafaţă în turelă şi apoi utilizarea unui cheson de decompresie. Metoda este utilă până la adâncimi de 150–180 m.

Plonjarea la saturaţie devine utilă la adâncimi de peste 60–70 m, când se lucrează un timp îndelungat în apă. Cel mai frecvent se coboară într-un cheson de suprafaţă, presurizat la presiunea adâncimii atinse. Se poate rămâne, astfel, zile sau săptămâni, în cheson existând condiţii de relativ confort (dormit, hrană, lectură, muzică, televiziune). Pentru comunicarea cu suprafaţa se utilizează turela. O extindere a acestui sistem este locuinţa imersată, sau „casa sub mare", care reprezintă o autentică locuinţă submarină, angajând o importantă şi costisitoare infrastructură.

Determinată de motive economice şi ştiinţifice, explorarea submarină are toate şansele să se extindă. De aceea, studiul adaptării organismului uman la viaţa şi lucrul subacvatic este de actualitate, iar deocamdată se cunosc bine mai ales elementele legate de practica imersiei (compresiei) şi a revenirii la suprafaţă (decompresiei). Rămân încă de cercetat modificările de la nivel celular produse de presiunile mari; datele obţinute astfel vor oferi noi deschideri în cucerirea hidrospaţiului, comparată, uneori, ca anvergură şi importanţă, cu cea a cosmosului.

21.7. ELEMENTE DE FIZIOLOGIE A EFORTULUI

Deşi o mare parte din reacţiile neuro-endocrine produse de efort, ca factor de menţinere şi consolidare a sănătăţii, au fost menţionate la capitolele consacrate diverselor funcţii ale organismului, ele vor fi succint reluate, pentru a oferi o idee de ansamblu asupra principalelor adaptări somato-vegetative şi metabolice produse de solicitările fizice sau psihice de diferite tipuri şi grade. Acestea reprezintă variaţii de la starea

de repaus, ca termen de referinţă a normalităţii. Cu mici excepţii, atât funcţiile, cât şi constantele biologice ale organismului variază în efort în limite destul de largi, fără a depăşi graniţele normalului. Asemenea variaţii adaptative se întâlnesc mai ales în cazul efortului fizic de performanţă. Acesta determină reacţii neuro-umorale de adaptare din partea întregului organism, începând cu sistemul nervos somatic, coordonator al motricităţii voluntare, şi sfârşind cu funcţiile vegetative (cardio-vasculară, respiratorie) şi endocrino-metabolice, indispensabile asigurării substratului energetic al contracţiei musculare.

La rândul lor, suprasolicitările psiho-emoţionale se însoţesc de reacţii somato-vegetative de diferite grade, reprezentate de fenomene de încordare sau de presiune neuro-psihică, de predominanţă simpatică (tahicardie, vasoconstricţie, paloare, transpiraţii) sau parasimpatică (spasme intestinale, defecaţie, micţiune, aritmie sau chiar stop cardiac), întregite sau induse de descărcări hormonale multiple (adrenalină, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, gonadali etc.). Intensitatea şi durata acestor reacţii condiţionează performanţele fizice sau psihice, dependente, la rândul lor, de tipul de efort, rezervele energetice şi rezistenţa organismului dobândită prin antrenament şi experienţă anterioară.

21.7.1. PARTICULARITĂŢI ALE CONTRACTILITĂŢII MUSCULARE ÎN EFORT

Contracţiile musculare generatoare de efort fizic dau naştere unei forţe realizate cu consum de energie, care este în funcţie de volumul masei musculare active, de intensitatea forţei dezvoltate şi de durata contracţiei rezultate. Cu cât musculatura scheletică va fi mai dezvoltată, cu atât şi forţa contractilă a acesteia va fi mai mare.

Forţa contractilă maximă variază între 2,5 şi 3,5 kg pe cm^3 de masă musculară. Lucrul mecanic rezultat din contracţia întregii musculaturi striate poate atinge, la un atlet antrenat, până la 7 000 de kilogrammetri pe minut (kg·m/min), în primele 10–15 secunde de efort. Randamentul contracţiilor scade în minutul următor, la aproximativ 4 000 kg·m/min, pentru ca, după jumătate de oră de efort, să se reducă până la 1 500–1 700 kg·m/min, odată cu epuizarea rezervelor energetice.

Forţa musculară de fixare este cu 40% mai mare decât cea de contracţie.

Intensitatea şi durata efortului depind în ambele cazuri de predominanţa fibrelor musculare albe, cu contracţie rapidă, sau roşii, cu contracţie lentă, precum şi de rezervele de glicogen şi acizi graşi ale musculaturii scheletice. Cele două tipuri de fibre striate diferă atât din punct de vedere metabolic, cât şi funcţional.

Astfel, fibrele contractile rapide dispun de un echipament enzimatic glicolitic predominant anaerob, de 2–3 ori mai activ decât al fibrelor musculare cu contracţie lentă, ce asigură eliberarea promptă a energiei de contracţie. La rândul lor, fibrele cu contracţie lentă, conţinând mai multă mioglobină şi mitocondrii, prezintă un metabolism energetic predominant aerob.

Datorită acestor particularităţi, fibrele musculare cu contracţie rapidă eliberează mari cantităţi de energie contractilă pentru perioade scurte de timp, iar fibrele cu contracţie lentă asigură activitatea contractilă de lungă durată. La rândul său, fatigabilitatea este mult mai mare la primele decât la ultimele. Majoritatea muşchilor sunt de tip mixt. Rezistenţa la efort depinde însă nu numai de durata şi intensitatea acestuia, ci şi de tipul efortului prestat.

21.7.2. TIPURI DE EFORT FIZIC

Efortul fizic poate fi dinamic sau static, după cum forţa contractilă dezvoltată produce sau nu mişcare, deplasare sau altă formă de lucru mecanic.

Când forţa dezvoltată de contracţia musculară determină deplasarea punctului său de aplicare, provocând actul motor de mişcare, suntem în prezenţa unui efort dinamic, denumit şi izotonic, întrucât are la bază scurtarea fibrelor musculare. Lucrul mecanic rezultat se realizează în acest caz cu participarea predominantă a metabolismului energetic aerob.

Când forţa musculară dezvoltată de contracţie nu produce deplasare sau mişcare, fie din cauza incapacităţii de mobilizare a sarcinii, fie că aceasta este anulată de o forţă antagonistă echivalentă, este vorba de activitatea musculară statică. Efortul static, neînsoţindu-se de modificări importante ale formei şi

lungimii mușchiului, generatoare de lucru mecanic, se mai numește și izometric, sau rezistiv. Spre deosebire de efortul dinamic, în care energia contractilă este furnizată de metabolizarea aerobă atât a glucidelor, cât și a lipidelor cu consum de oxigen, energia necesară realizării efortului static este asigurată de glicoliza anaerobă.

Reacțiile adaptative cardio-vasculare și respiratorii diferă, de asemenea, în cele două tipuri de efort, fiind mai atenuate în cazul efortului static, decât al celui dinamic (fig. 21.6).

În efortul static intens, circulația sângelui în mușchii contractați fiind redusă sau oprită de blocajul cuștii toracice în inspir, contracția musculară nu poate fi menținută mult timp. Ea este urmată de creșterea fluxului sanguin local, a întoarcerii venoase, a debitului cardiac și a ventilației pulmonare, în vederea îndepărtării cataboliților acizi rezultați din metabolismul anaerob muscular. În comparație cu efortul static, atât cheltuielile energetice, cât și reacțiile adaptative organo-vegetative și endocrino-metabolice din efortul dinamic sunt mult mai intense.

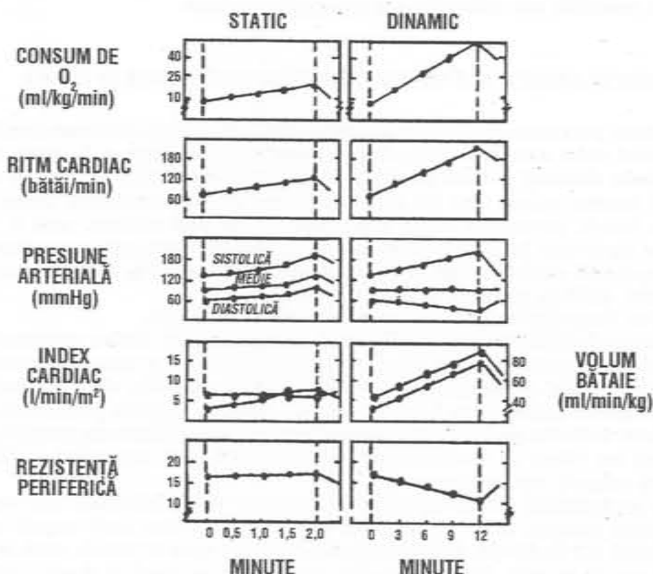


Fig. 21.6. Efectele cardio-vasculare ale efortului acut static și dinamic.

21.7.3. CHELTUIELILE ENERGETICE ÎN EFORT

Intensitatea cheltuielilor energetice în efort poate fi apreciată în funcție de consumul de oxigen raportat la unitatea de timp și exprimată sub formă de echivalent metabolic (MET = O_2 ml consumat/kg corp/min). Un MET este egal cu 3,5 ml O_2/kg corp/min sau cu 1, 2 calorii/min și reprezintă energia necesară acoperirii nevoilor metabolice ale organismului în condiții bazale de repaus.

Nivelul cheltuielilor energetice este de 3–5 MET în efortul ușor, corespunzând la 11–18 O_2 ml/kg corp/min sau la 4–6 kcal/min. În efortul moderat, cheltuielile energetice ating 5–7 MET sau 18–25 ml O_2/kg corp/min (6–8 cal/min) și 7–9 MET (23–32 O_2/kg corp/min), corespunzător la 8–10 kcal/min în efortul greu.

În cazul eforturilor foarte grele, MET crește peste 10 și, respectiv, 32 ml O_2/kg corp/min sau 12 O_2/kg corp/min.

După calea de eliberare a energiei chimice din timpul efortului fizic, aceasta este de tip anaerob și aerob sau mixt.

Înmulțind volumul de oxigen consumat cu echivalentul caloric al acestuia, a cărui valoare medie este de 4,8, se obține cheltuiala de energie, exprimată în calorii. Aceasta variază în funcție de tipul și intensitatea efortului. În efortul fizic moderat, de pildă, cheltuielile energetice ale unui adult de 70 kg depășesc de 2–3 ori valorile de repaus. Consumul de O_2 crește de la 250 ml/min până la 750–800 ml/min (5 kcal/min), realizând, în 8 ore de lucru, cheltuieli energetice de 1 900–2 200 kcal. Împreună cu cele 500 kcal din timpul somnului și 1 200 din afara efortului, cheltuielile energetice zilnice din efortul fizic moderat pot atinge 3 800 kcal.

În efortul greu al muncitorilor manuali, cheltuielile energetice sunt de 5–8 ori mai mari decât cele din repaus, iar consumul de O_2 variază între 1 și 2 litri pe minut (până la 9 kcal/min). În cele 8 ore de lucru ale adultului de 70 kg, se ajunge la un necesar energetic de aproximativ 4 200 kcal, însumând până la 6 000 kcal în 24 de ore. În condițiile efortului maximal al sportivilor de performanță, cheltuielile energetice pot fi și mai mari, ducând în caz de suprasolicitare la epuizarea rezervelor de hidrocarbonate, urmată de hipoglicemie, hipertermie, acumularea de cataboliți acizi și insuficiență circulatorie, fenomene anormale ce impun întreruperea efortului respectiv.

21.7.4. SURSE ENERGETICE ÎN EFORT

Bazele electro-chimice și moleculare ale contracției musculare au fost prezentate deja la capitolul de fiziologie a aparatului locomotor.

Principala sursă de energie pentru contracția musculară este ATP. Legăturile macroergice ale ultimilor doi radicali fosfat ai acestuia sunt înalt energetice. Îndepărtarea fiecăruia dintre aceștia se soldează cu eliberarea a 11 000 de calorii (11 kcal) disponibile pentru contracția musculară. Din păcate, cantitatea de ATP prezentă în mușchi asigură energia de contracție maximală numai pentru 5–6 s, chiar și la sportivii bine antrenați. De aceea, este necesar ca ATP să se formeze continuu, printr-una din cele trei căi metabolice responsabile de refacerea sa la nivel muscular. Aceste căi sunt reprezentate de: sistemul fosfagen, sistemul anaerob glicogen-acid lactic și sistemul aerob de degradare a glucozei, acizilor grași și unor aminoacizi (fig. 21.7).

Sistemul energetic fosfagen este reprezentat de ATP și fosfocreatină. ATP reprezintă sursa energetică de bază, a cărui descompunere în ADP și apoi în AMP pune în libertate mari cantități de energie indispensabilă contracției musculare. Degradarea ATP și eliberarea energiei stocate în legăturile macroergice ale acestuia se realizează sub influența ATPazei miozinice. În afara contracției musculare, consumul de ATP este minim. Acesta crește de cel puțin 150 de ori în timpul contracțiilor maximale, ducând la defosforilarea și epuizarea în câteva secunde a ATP muscular disponibil, evaluat la aproximativ 4 mM. ADP rezultat este rapid refosforilat pe mai multe căi.

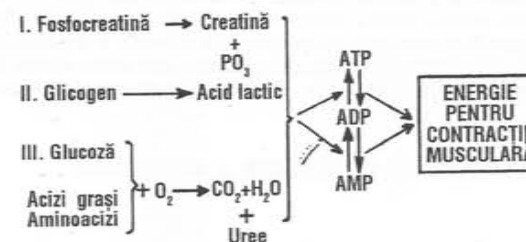


Fig. 21.7. Sistemele energetice ale contracției musculare.

Prima cale de refacere a ATP este reprezentată de *fosfocreatină*, al cărei radical fosfat stochează aproximativ 13 000 de calorii (13 kcal) *per* mol. Cum conţinutul în fosfocreatină al musculaturii striate este de 3–5 ori mai mare decât în ATP, în momentul când acesta începe a fi consumat se produce scindarea promptă a fosfocreatinei de către creatin kinază şi transferul radicalului său fosfat la ADP, în vederea formării de ATP.

Fenomene inverse de sinteză a fosfocreatinei au loc în prezenţa excesului de ATP cu ajutorul unei transfosforilaze specifice.

Această relaţie reversibilă dintre fosfocreatină şi ATP face din prima principalul depozitar de energie, iar din ATP, o adevărată monedă energetică. Cuplul ATP-fosfocreatină, comportându-se ca un veritabil sistem energetic tampon în stare de echilibru, asigură concentraţia relativ constantă a ATP muscular pentru perioade scurte de efort maximal (10–15 secunde) (fig. 21.8).

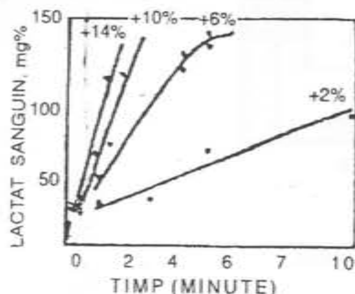


Fig. 21.8. Concentraţia lactatului în funcţie de durata şi intensitatea efortului.

Sistemul glicogen-acid lactic asigură energia derivată din glicoliza anaerobă. Glucoza fiind principalul nutriment utilizat ca sursă energetică fără participarea oxigenului, degradarea sa glicolitică până la stadiul de acid piruvic determină formarea a 2 molecule de ATP pentru fiecare mol de glucoză consumată. Când glucoza provine din depolimerizarea glicogenului, randamentul energetic al glicolizei anaerobe este de 3 molecule de ATP. Diferenţa de o moleculă de ATP se datoreşte faptului că în timp ce glucoza, ca atare, consumă o moleculă de ATP pentru fosforilare înainte de a suferi degradarea glicolitică anaerobă, cea rezultată din depolimerizarea glicogenului intră în glicoliză sub formă deja fosforilată. De aceea, cea mai bună sursă de energie în condiţii anaerobe este glicogenul celular. Acidul piruvic rezultat este convertit în lipsa oxigenului în acid lactic, care difuzează din celulele musculare în lichidul interstiţial şi sânge, contribuind la acidifierea acestora şi la apariţia fenomenului de oboseală.

În general, sistemul glicogen-acid lactic realizează sinteza ATP de 2,5 ori mai repede decât mecanismul oxidativ mitocondrial.

El serveşte ca sursă rapidă de energie, asigurând necesarul energetic pentru 30–40 s de activitate musculară maximală.

Sistemul aerob realizează degradarea glucozei, a acizilor graşi şi a unor aminoacizi la nivel mitocondrial, cu participarea obligatorie a oxigenului. Intrate prin intermediul acidului piruvic şi acetil coenzimei A în ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs), cele trei surse energetice suferă procese de dehidrogenare şi decarboxilare succesivă, în vederea eliberării energiei lor potenţiale şi depunerii sale în legăturile macroergice ale ATP. În prezenţa oxigenului, au loc reacţii de oxidare a atomilor de hidrogen, întregite de degajarea unor mari cantităţi de energie, care sunt folosite la conversia AMP şi ADP în ATP.

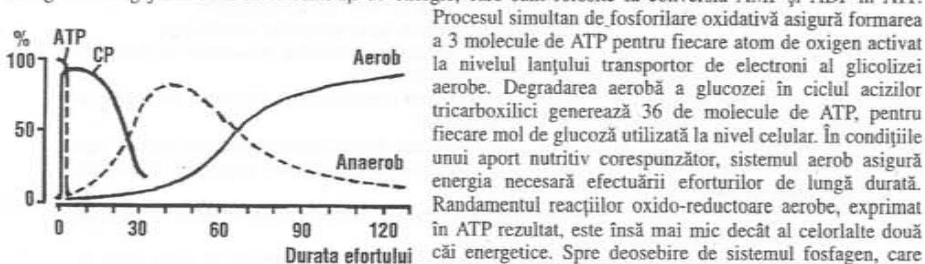


Fig. 21.9. Contribuţia ATP, creatin fosfatului (CP), glicolizei anaerobe şi aerobe la asigurarea energiei de contracţie.

Procesul simultan de fosforilare oxidativă asigură formarea a 3 molecule de ATP pentru fiecare atom de oxigen activat la nivelul lanţului transportor de electroni al glicolizei aerobe. Degradarea aerobă a glucozei în ciclul acizilor tricarboxilici generează 36 de molecule de ATP, pentru fiecare mol de glucoză utilizată la nivel celular. În condiţiile unui aport nutritiv corespunzător, sistemul aerob asigură energia necesară efectuării eforturilor de lungă durată. Randamentul reacţiilor oxido-reductoare aerobe, exprimat în ATP rezultat, este însă mai mic decât al celorlalte două căi energetice. Spre deosebire de sistemul fosfagen, care generează 4M de ATP/min, sau de glicoliza anaerobă, din care rezultă 2,5 M de ATP/min, sistemul aerob degajă doar 1 M de ATP/min. În schimb, durata reacţiilor energogene aerobe este nelimitată în prezenţa unor cantităţi adecvate de

substrat şi oxigen. Ele asigură substratul energetic al eforturilor prelungite (probe sportive de 2 000, 5 000, 10 000 de metri, maraton etc.), în timp ce sistemele fosfagen şi glicolitic anaerob satisfac necesităţile energetice de scurtă durată, cum sunt: alergarea de 100 de metri, saltul, ridicarea greutăţii etc. În general, cele trei sisteme furnizoare de energie contractilă îşi întregesc aportul energogen, contribuind simultan sau succesiv la acoperirea necesităţilor energetice variabile ale contractilităţii musculare în efort (fig. 21.9).

Refacerea potenţialului energetic al sistemului aerob se realizează în două faze, una de durată scurtă şi alta de lungă durată. Faza de scurtă durată a refacerii este de aproximativ 1 oră şi depinde de datoria de oxigen contractată în timpul efortului. Aceasta este cantitatea suplimentară de oxigen care trebuie introdusă în organism după terminarea efortului, în vederea restabilirii echilibrelor metabolice şi funcţionale de repaus. Plata datoriei de oxigen se face în două etape: alactacidă, cu durată de 2–3 minute, şi lactacidă, cu evoluţie lentă, de cel puţin o oră. În timp ce datoria alactacidă este de 3,5 l O_2, cea lactacidă are o valoare de peste 8 l O_2 (fig. 21.10).

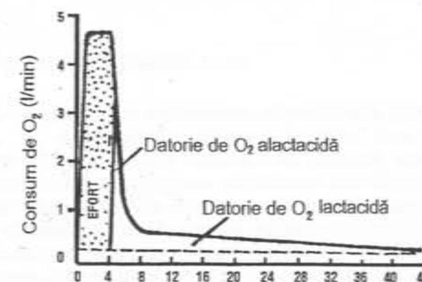


Fig. 21.10. Plata datoriei de O_2.

La rândul său, refacerea de lungă durată priveşte restabilirea stocului de glicogen muscular. Ca principală sursă energetică, glicogenul face oficiul de substrat atât în glicoliza anaerobă, cât şi în cea aerobă. Refacerea sa durează ore sau zile, în funcţie de aportul de glucide sau lipide alimentare, fiind mai rapidă în cazul unui regim bogat în hidrocarbonate.

Factorii care condiţionează capacitatea de efort şi refacere a potenţialului energetic la nivelul musculaturii în stare de hiperactivitate sunt, în linii mari, următorii:

– funcţia cardio-pulmonară de preluare şi transport al gazelor sanguine (debit respirator, debit cardiac, difuziune, fixare şi transport sanguin etc. (fig. 21.11);

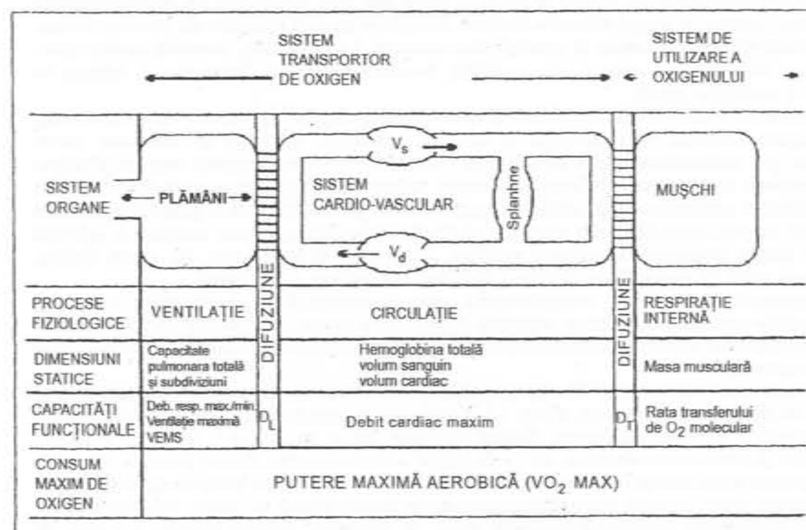


Fig. 21.11. Schema capacităţii de transport a oxigenului.

- factorii neuro-umorali de activare a circulației generale și regionale;
- rezervele energetice și metabolizarea lor aerobă și anaerobă;
- tipul, intensitatea și durata efortului;
- factorii ambientali (temperatură, umiditate, lumină, zgomot, hipo- sau hiperbarism etc.);
- reacțiile neuro-endocrino-metabolice de adaptare sau dezadaptare (antrenament, sedentarism, aclimatizare, oboseală etc.).

21.7.5. REACȚII FIZIOLOGICE ÎN EFORT

Reacțiile adaptative ale organismului la efort depind atât de tipul, intensitatea și durata acestuia, cât și de sex, vârstă, ambianță și gradul de antrenament.

Ele sunt dominate de răspunsuri cardio-respiratorii și neuro-endocrino-metabolice de diferite grade, în vederea satisfacerii necesităților energetice ale musculaturii în stare de activitate, îndepărtării produșilor toxici de metabolism celular și disipării căldurii degajate în timpul activității contractile.

Reacții cardio-vasculare. Deoarece rezervele celulare de oxigen satisfac necesitățile de efort numai câteva secunde, una din primele reacții o constituie creșterea fluxului sanguin la nivelul musculaturii în stare de activitate. Fenomenul se datorește atât vasodilatației locale, produsă de hipoxie, potasiu și hidrogen-ioni, cât și descărcărilor simpatice centrale, care pot chiar anticipa începerea efortului. Ca urmare a rezistenței reduse la flux și a activității contractile a mușchilor, rezultă activarea întoarcerii venoase din patul muscular activ, urmată de creșterea umplerii diastolice, forței de contracție a inimii și volumului-bătaie. Pe de altă parte, descărcările adreno-simpatice, dublate de scăderea tonusului parasimpatic stimulează contractilitatea și frecvența cardiacă, contribuind la creșterea debitului cardiac de la 5–6 l/min, până la 30 l/min. De remarcat că acesta crește în timpul efortului mai mult pe seama frecvenței cardiace la neantrenați și a volumului-bătaie la sportivii bine antrenați. În timp ce volumul-bătaie al neantrenaților crește doar cu 50% (de la 70–75, la 105 ml), ritmul cardiac prezintă creșteri de până la 250% (de la 75, până la 185 de bătăi/minut).

La sportivii de performanță, din contră, se constată valori mai mari cu 40–50% ale volumului-bătaie de repaus și dublarea acestuia în timpul efortului maximal, însoțită de creșteri moderate ale ritmului cardiac. Acesta prezintă valori mai mici în repaus la sportivii bine antrenați. La rândul său, mușchiul cardiac apare hipertrofiat și cu o densitate mai mare a mitocondriilor, favorizând extracția oxigenului și mărirea cu aproximativ 40% a cavităților inimii.

Paralel cu creșterea volumului-bătaie, urmată de cea a debitului cardiac, fenomenele de predominanță simpatico-adrenergică determină vasoconstricție în teritoriul splanhnic, succedată de comutarea masei sanguine circulante spre musculatura în stare de activitate. Tendința la creștere a presiunii arteriale în timpul efortului fizic contribuie la distensia și reducerea rezistenței vaselor din mușchii în stare de activitate și la potențarea vasodilatației metabolice de la nivelul acestora. Datorită factorilor locali și generali de activare a circulației, fluxul sanguin muscular poate crește de 15–25 de ori în efortul dinamic maximal la sportivii bine antrenați. În timpul contracției puternice și continue, fluxul sanguin local poate, din contră, scădea, ducând la instalarea stării de oboseală, ca urmare a deficitului de oxigen și nutrimente.

Reacții respiratorii. Intensificarea metabolismului energetic determină reacții adaptative respiratorii cuplate cu cele cardio-vasculare, în vederea asigurării aportului de oxigen și eliminării de CO_2. Acestea constau în creșterea rapidă a ventilației pulmonare și a debitului respirator, pe seama intensificării frecvenței și amplitudinii respirației.

Frecvența respirațiilor crește de la 12–16/min, până la 30–40/min în efortul moderat, iar volumul respirator curent de 500 ml în repaus poate atinge 1,5–2,3 l în efortul maximal. Ca urmare a intensificării frecvenței respiratorii și a volumului curent, debitul respirator crește de la 5–6 l, la 20–30 l/min, în funcție atât de tipul și intensitatea efortului, cât și de gradul antrenamentului. Pentru perioade scurte de timp, debitul respirator poate ajunge până la valori maxime de 110–120 l/min la sportivii de performanță. În schimb, capacitatea vitală prezintă creșteri modeste doar în efortul intens, pe seama volumului curent mărit (fig. 21.12). Capacitatea funcțională reziduală crește, de asemenea, datorită valorilor mai mari ale volumului rezidual.

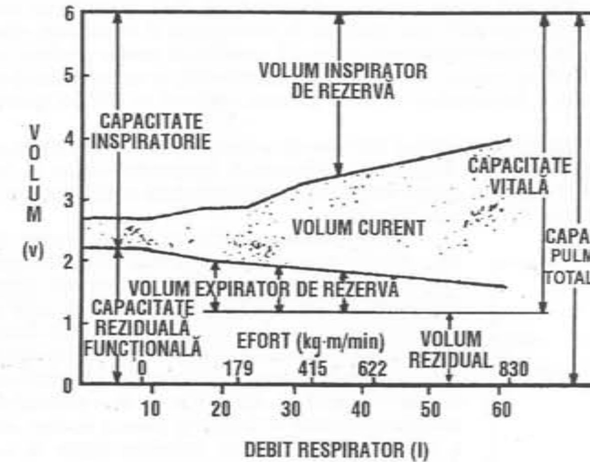


Fig. 21.12. Influența intensității efortului asupra volumului curent.

Creșterea capacității funcționale reziduale asigură reducerea fluctuațiilor presiunii parțiale alveolare a CO_2 și aportul corespunzător de O_2 la nivelul suprafeței de schimb capilar.

În general, frecvența respirației crește mai rapid decât volumul ventilator.

Solicitările fizice crescânde intensifică travaliul respirator al diafragmului și mușchilor inspiratori, în general, asigurând depășirea rezistențelor statice și dinamice la flux, provocate de accentuarea turbulenței aerului. Intensificarea exagerată a ventilației în eforturile intense la neantrenați este însă neeconomică, din cauza vehiculării aerului în spațiul mort al căilor respiratorii.

Hiperpneea de efort se realizează prin mecanisme neuro-reflexe plecate de la nivelul proprioceptorilor musculari intra- și extrafusali și întregite de stimulii chimici reprezentați de creșterea CO_2, a acidului lactic și H^+ în sânge și lichidul cefalorahidian.

Adaptarea la hipoxia de efort prin hiperpnee se traduce prin răspunsuri ventilatorii și sanguine mai reduse la cei antrenați decât la neantrenați.

Acoperirea necesităților de oxigenare a țesuturilor se realizează în efort pe trei căi cuplate:
- schimbul alveolo-capilar, asigurat prin difuziunea crescută de 4–6 ori a oxigenului;
- transportul mai rapid al oxigenului din capilarele pulmonare spre țesuturile beneficiare;
- eliberarea intensificată a oxigenului la nivel tisular, ca urmare a favorizării procesului de disociere a oxihemoglobinei de către O_2 tisular scăzut și CO_2 crescut (efectul Bohr).

Prin antrenament fizic gradat și susținut, respirația devine mai eficientă, atât din punct de vedere al schimburilor gazoase, cât și al utilizării oxigenului la nivel tisular.

Debitul respirator adecvat efectuării unui anumit efort crește mai ales pe seama volumului curent, care poate atinge 40–60% din capacitatea vitală, ca urmare a solicitării intense a mușchilor inspiratori (diafragm, intercostali etc.) și a creșterii complianței toracelui și plămânilor.

La îmbunătățirea mecanicii respiratorii se adaugă creșterea saturației în oxigen a sângelui arterial, pe de o parte, și a rezistenței la apnee și hipoxie, pe de altă parte.

Datorită acestor mecanisme, funcția respiratorie nu reprezintă un factor limitant în efort decât în cazuri extreme de depășire a limitelor sale maxime sau în condiții de hipoxie (altitudine, hiperbarism, medii hipoxice, boli cardio-pulmonare etc.). Mai important, din acest punct de vedere, este debitul cardiac, al cărui rol limitativ a fost menționat deja.

Reacţii neuro-endocrine. Componenta neuro-endocrină deţine locul principal atât în producerea actului comportamental motor, cât şi în realizarea reacţiilor vegetative şi endocrine. În timp ce postura şi mişcările coordonate active sunt sub controlul cortexului motor precentral, al căii piramidale, cerebelului şi formaţiunilor subcorticale ale sistemului extrapiramidal, reacţiile de integrare, activare şi adaptare metabolică din efortul fizic sunt realizate pe cale neuro-endocrină, cu participare simpatico-adrenală, pe de o parte, şi hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală, pe de altă parte.

Sistemul simpatico-adrenal. Ca sistem ergotrop de alarmă şi răspuns nespecific la solicitările stresante de diferite cauze, prezintă reacţii diferenţiate în funcţie de tipul şi intensitatea efortului, condiţiile ambientale şi gradul antrenamentului. În general, fenomenele de predominanţă simpatică pot fi apreciate în funcţie de concentraţia sanguină sau de eliminarea urinară a catecolaminelor şi/sau a acidului vanilmandelic (AVM), ca principal produs de inactivare a acestora, fiind de 2–6 ori mai intense la subiecţii neantrenaţi. Descărcările simpatico-adrenergice sunt mai reduse la antrenaţi, iar normalizarea se realizează mai rapid, datorită contrareglării vagale mai eficiente.

La rândul său, eliberarea catecolaminelor apare diferenţiată în funcţie de tipul şi gradul de solicitare fizică sau psihică.

În timp ce efortul fizic de scurtă durată determină eliberare predominantă de adrenalină, eforturile intense se însoţesc de hipersecreţia ambelor catecolamine (adrenalina şi noradrenalina). Prima asigură starea de alertă (din prestart) şi reacţiile catabolice iniţiale produse de stresul de efort (metabolizarea şi utilizarea glicogenului şi grăsimilor de rezervă), iar noradrenalina realizează adaptările hemodinamice generale indispensabile realizării lui în limite normale.

Scăderi ale eliberării şi excreţiei de catecolamine apar în efortul la temperaturi înalte, în mediul hiperbar şi oboseală. Relaţii inverse există între gradul oboselii şi conţinutul plasmatic sau urinar în catecolamine.

Sistemul hipofizo-corticosuprarenal. Printre factorii activatori ai complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal figurează şi efortul fizic sau neuro-psihic.

Sub influenţa descărcărilor mai mari de ACTH hipofizar, cu participarea stimulatoare a CRF-hipotalamic, se eliberează cantităţi adecvate de cortizol, ca principal hormon glucocorticoid, în vederea satisfacerii necesităţilor energetice crescute prin procesul de gluconeogeneză.

La subiecţii antrenaţi, activarea corticotropă este mai eficientă decât la neantrenaţi.

Concentraţia de glucocorticoizi a sângelui creşte progresiv, până la un punct, cu intensitatea efortului fizic.

Eforturile intense sau de lungă durată urmate de oboseală duc, din contră, la scăderea atât a corticoizilor sanguini, cât şi a metaboliţilor steroidici urinari (17-CS, 17-OHCS, 11-OHCS). Scăderea concentraţiei glucocorticoizilor din sânge se datoreşte fie reducerii progresive a stocului hormonal glandular, fie utilizării tisulare excesive a acestora, fie, în sfârşit, inhibiţiei nervos centrale a controlului neuro-endocrin la nivel hipotalamic sau hipocampic.

Activarea hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală din efortul intelectual intens poate, de asemenea, duce la scăderea secreţiei de corticoizi şi a excreţiei urinare de 17-OHCS, mai ales în cazurile de surmenaj psiho-fizic.

Alte reacţii adaptative neuro-endocrine. În afara reacţiilor simpatico-adrenale şi hipofizo-suprarenale, efortul determină numeroase alte descărcări neuro-endocrine. Printre acestea figurează creşterea secreţiei de hormoni tiroidieni, gonadali şi, mai ales, de somatotrop hipofizar. Acesta din urmă participă la realizarea hipertrofiei musculare din timpul antrenamentelor, în general, şi a celor de tip izotermic în particular. La activarea hipotalamo-hipofizară contribuie şi hipoglicemia de efort, presiunea parţială a gazelor sanguine şi reducerea pH-ului. În timp ce sistemul simpatico-adrenal participă la asigurarea surselor energetice rapid utilizabile şi intervine în activarea nervos centrală a reacţiilor comportamentale şi emoţionale asociate diverselor tipuri de efort, complexul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, împreună cu hormonii tiroidieni şi gonadali, asigură substratul energetic necesar eforturilor prelungite şi intense, mărind rezistenţa nespecifică la hipoxie şi stres, în general.

La rândul lor, vasopresina şi aldosteronul contribuie prin ajustările volemice la menţinerea homeostaziei cardio-vasculare şi hidroelectrolitice în efort şi restituţie. Un rol important revine şi sistemului renină-angiotensină, ca punte de legătură între veriga simpatico-adrenală imediată şi cea suprarenală şi gonadală de lungă durată.

21.7.6. CONSTANTE SANGUINE ÎN EFORT

În timpul şi după terminarea efortului se produc modificări importante ale principalelor constante sanguine, cu valoare deosebită în diagnosticul de laborator al gradului de solicitare şi tipului de efort prestat. Astfel, în efortul dinamic intens se produce scăderea presiunii parţiale (P) a CO_2, fără modificări semnificative ale oxigenului din sânge, datorită ventilaţiei pulmonare exagerate, indusă de acidoza lactacidă din sânge şi muşchi (fig. 21.13). Saturaţia în oxigen a sângelui scade proporţional cu creşterea solicitării, iar diferenţa arterio-venoasă creşte de la 0,05 (în repaus), la 0,14, la neantrenaţi, şi până la 0,17, la subiecţii antrenaţi.

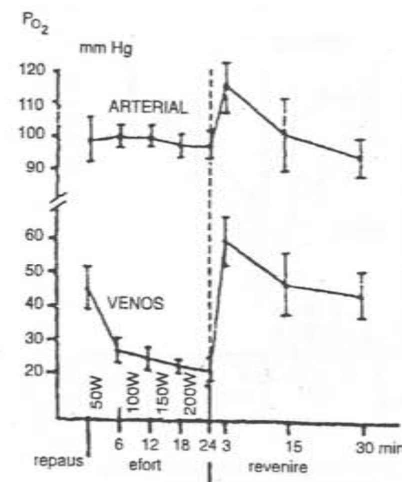


Fig. 21.13. Presiunea parţială a oxigenului din sângele arterial şi venos în timpul efortului intens.

La rândul său, creşterea diferenţei arterio-venoase se datoreşte extracţiei mai intense a oxigenului din sânge de către muşchii în stare de hiperactivitate.

Hematocritul, de asemenea, creşte, ca rezultat al permeabilităţii şi filtrării capilare mărite şi eliberării de eritrocite de la nivelul organelor hematopoietice.

Numărul de leucocite apare crescut în eforturile de performanţă, cu modificarea raportului dintre diferite tipuri de elemente figurate albe, ca urmare a creşterii predominante a neutrofilelor.

Echilibrul acido-bazic virează spre acidoză metabolică, datorită producerii în exces şi acumulării acidului lactic. În condiţii de repaus, concentraţia lactatului arterial este de circa 1 mmol/litru. În eforturile submaximale, acidul lactic variază între 10–15 mmol/litru, iar în efortul maximal poate atinge 15–22 mmol/l. La rândul său, pH-ul scade atât în sângele arterial, cât şi în cel venos (fig. 21.14).

Glucoza din sângele arterial scade numai în eforturile grele şi de lungă durată. Acizii graşi liberi şi glicerolul sunt în mod adecvat afectaţi, în sensul creşterii lor în eforturile intense.

Concentraţia unor electroliţi din sânge şi, mai ales, a sodiului şi potasiului scade, ca urmare a pierderilor sudorale, concomitent creşterii transaminazelor, datorită modificărilor de permeabilitate a membranelor musculare şi trecerii acestora în torentul sanguin. Eforturile intense efectuate în condiţii de căldură şi umiditate determină şi scăderea greutăţii corporale cu 5–10%, ca urmare a pierderilor mari de apă

prin sudaţie. Fiind însoţite de reducerea performanţelor fizice, pierderile lichidiene şi electrolitice trebuie înlocuite prin ingestia de băuturi cu conţinut adecvat. Suplimentarea ingestiei de clorură de sodiu trebuie făcută cu prudenţă, întrucât excesul de sare scade capacitatea de efort. Aclimatizarea reduce pierderile hidrosaline graţie secreţiei crescute de aldosteron şi reabsorbţiei mai intense a clorurii de sodiu, eliminată odată cu apa pe cale sudorală.

În eforturile statice, fluxul sanguin devine inadecvat când forţa contractilă depăşeşte 15% din maximum izometric. Principala cauză a fluxului sanguin redus este presiunea intramusculară crescută, superioară presiunii capilare. Datorită acestui fapt, energia de contracţie se obţine pe cale anaerobă, cu producere crescută de lactat şi predispoziţie la oboseală musculară.

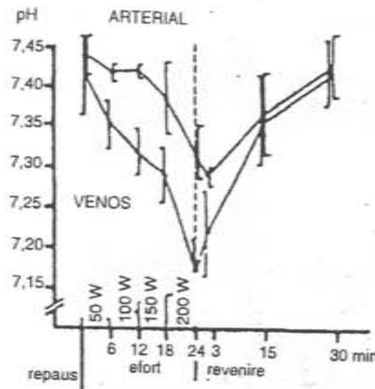


Fig. 21.14. Variaţiile pH-ului arterial şi venos în timpul efortului fizic intens.

21.7.7. TERMOREGLAREA ÎN TIMPUL EFORTULUI

Cea mai mare parte din energia eliberată în timpul contracţiei musculare fiind convertită în căldură, efortul muscular se însoţeşte de creşterea temperaturii corporale. Principalul mijloc de îndepărtare a excesului caloric astfel realizat îl reprezintă sudaţia.

Secreţia sudorală depinde însă nu numai de intensitatea şi durata efortului, ci şi de condiţiile ambientale (temperatura şi umiditatea mediului). Ea se datorează producerii crescute sau eliminării insuficiente de căldură ori de câte ori zona de neutralitate termică a fost depăşită (22°C pentru organismul uman îmbrăcat şi 28°C în condiţiile organismului dezbrăcat). Prin evaporare se pierd mari cantităţi de energie calorică (0,58 cal/ml H_2O), determinând scăderea temperaturii pielii sub nivelul celei rectale. Concomitent cu creşterea secreţiei sudorale până la 1–2 litri/h, în efortul fizic intens are loc eliminarea unor cantităţi mari, de până la 2 g/l de acid lactic.

Când procesele termolitice de convecţie, conducţie, iradiere şi, mai ales, de evaporare nu izbutesc să îndepărteze excesul de căldură, pot apărea fenomene de şoc caloric, reprezentate de oboseală, transpiraţii profuze, ameţeală, greaţă, colaps vascular, pierderea conştienţei etc.

21.7.8. LIMITELE ADAPTABILITĂŢII FIZIOLOGICE

Factorul biologic limitativ este cel care condiţionează maxima funcţionare a unuia dintre cele trei mecanisme bioenergetice fundamentale: alactacid, lactacid şi aerob, sau, altfel spus, limitarea este specifică şi se adresează numai organelor şi sistemelor care condiţionează un anumit substrat energetic.

Pentru eforturile anaerobe, alactacide (eforturi de putere), factorul limitativ este reprezentat de sistemul neuro-muscular, iar pentru cele lactacide (submaximale) de capacitatea organismului de a rezista la datoria de oxigen şi acumularea de acid lactic. Eforturile aerobe au ca factori limitativi depozitele de glicogen muscular şi cantitatea maximă de oxigen consumată în unitatea de timp.

Cunoaşterea factorilor limitativi contribuie la alegerea corectă a mijloacelor de stimulare a potenţialului biologic uman.

21.7.9. OBOSEALĂ – REFACERE

Oboseala este starea indusă de efortul greu, asociată cu scăderea capacităţii de performanţă fizică (musculară) sau psihică (nervoasă centrală).

Mecanismul de producere a fenomenului de oboseală constituie obiectul unor păreri controversate. Ipoteza acumulării uneia sau mai multor substanţe fatigante nu a putut fi confirmată nici în cazul oboselii fizice şi nici al celei neuro-psihice.

Refacerea vizează atât reducerea stării de oboseală, cât şi restabilirea performanţelor.

Prin refacere înţelegem reechilibrarea biologică a organismului stresat de efort. Se ştie că în timpul unei solicitări de o anumită intensitate, durată şi frecvenţă, organismul plăteşte un preţ biologic direct proporţional cu rezervele sale funcţionale (este starea de oboseală fiziologică sau „pessimum"). După efort, organismul îşi plăteşte datoriile contractate în timpul solicitării, reeditând plafonul biologic iniţial (refacere) sau chiar depăşindu-l (supracompensare, suprarestabilire sau suprarefacere). Această succesiune efort-oboseală-refacere a fost denumită trepiedul biologic al performanţei umane şi are ca substrat fiziologic legea adaptabilităţii şi reversibilităţii (curba lui Folbort) (fig. 21.15).

După eforturi obişnuite organismul se reface natural, spontan; în cazul eforturilor epuizante este necesară refacerea dirijată, care se adresează substratului biologic afectat de efort şi urmăreşte reeditarea homeostaziei de repaus şi mai ales „supracompensarea funcţională" (utilizăm mijloace psihologice, farmacologice, dietetice, balneare etc.). Conceptul de refacere trebuie deosebit de noţiunea de recuperare care se adresează unui organism traumatizat.

Ea se obţine în cazul oboselii fizice prin pauze repetate, de scurtă durată, sau printr-o pauză unică, prelungită. În cazul oboselii nervoase se poate realiza îndepărtarea rapidă a acesteia fie prin înlocuirea activităţii fatigante cu o altă formă de activitate, fie prin schimbarea mediului sau a stării afective respective.

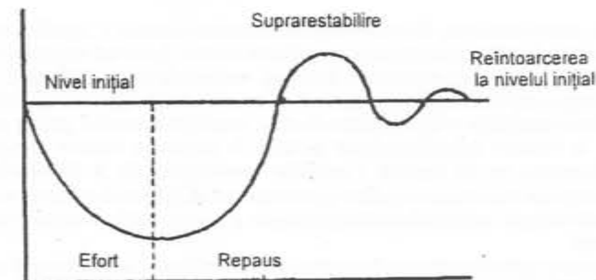


Fig. 21.15. Prezentarea schematică a teoriei suprarefacerii (Curba lui Folbort).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ADOLPHE M., GUILLONZO A., MARANO F.: Toxicologie cellulaire générale. Inserm, Paris, 1955, 15.

AHLQUIST R. P.: Am. J. Physiol. 1948; 153: 586.

ARSENI C., CHIMION D.: Lichidul cefalo-rahidian. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979.

ARSENI C., POPESCU L.: Semiologie neurologică. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1981.

AUMULLER G., LEONHARDT M., JANSSEN M., KONRAD L., BJARTELL A., ABRAHAMSSON P. A.: Neurogenic origin of human prostate endocrine cells. Urology, 1999; 53(5): 1041-8.

BACIU I.: Cum funcţionează creierul? Edit. Dacia, Cluj, 1974.

BACIU I.: Fiziologie; ed. a 2-a. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1977, 143–259.

BACIU I.: Homeostazia oxigenului, Edit. Dacia, Cluj, 1984.

BACIU I., DEREVENCO P.: Bazele fiziologice ale ergonomiei. Vol. I şi II. Edit. Dacia, Cluj, 1986.

BADIU G., TEODORESCU-EXARCU I.: Fiziologia şi fiziopatologia sistemului nervos. Edit. Medicală, Bucureşti, 1978.

BALFOUR SLONIM N. (sub red.): Environmental Physiology. C. V. Mosby Company, St. Louis, 1974.

BARBU R.: Explorări funcţionale. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979.

BARBU R.: Fiziopatologie. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1980.

BENGA G., POPESCU O., BORZA V., POP V. I., MUREŞAN A., MOCSY I., BRAIN A., WRIGGLESWORTH J. M.: Water permeability in human erythrocytes: identification of membrane proteins involved in water transport. Eur. J. Cell. Biol. 1986; 41(2): 252-62.

BENETATO Gr.: Elemente de fiziologie normală şi patologică. Vol. I şi II. Edit. Medicală, Bucureşti, 1962.

BERNE R. M., HOFFMAN F. J.: Ann. Rev. Physiol.: Abb. Rev. Inc., Palo Alto, 1964.

BERNE R. M., LEVY M. N., KOEPPEN B. M., STANTON B. A.: Fhysiology, ed. a 5-a, Mosley, Elsevier Inc., 2004.

BERNE R. M., RUBIO R.: Coronary Circulation. In: Handbook of Physiology, partea a II-a, Bethesda Md, 1979.

BERNE R. M., LEVY M.: Physiology – The Digestion, Mosby Company, St. Louis – Toronto, 1983, 743–817.

BRACHET P.H.: Les facteurs de croissance a l'honneur. La recherche 1986; 17, 183, 1554–1556.

BEST and TAYLOR (sub red.): Physiological Basis of Medical Practice, ed. a 7-a. Williams Wilkins Company, Baltimore, 1985.

BOCCI V.: Production and Role of Interferon in Physiological Conditions. Biol. Rev. 1981; 56: 49–85.

BURNSTOCK G.: Progr. Brain Res. 1979; 49: 3.

BURNSTOCK G., HOYLE Ch.: Anatomic Neuroeffector Mechanisms. Harwood Acad. Publ. GmbH Switzerland, Philadelphia, Paris, 1992.

CANNON W. B.: The Wisdom of the Body. Norton & Company Inc., New York, 1932.

COFFEY D.: The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles in Campbell Urology, ed. a 6-a, 1990.

CARPENTER R. H. S.: Neurophysiology. Edward Arnold Ltd., Londra, 1984.

CĂLCĂIANU G., STOICA I.: Electroencefalografie şi electromiografie. Edit. Medicală, Bucureşti, 1963.

CERNEA P.: Fiziologie oculară. Edit. Medicală, Bucureşti, 1986.

COCULESCU M., OPRESCU M., ZĂGREAN L.: Rev. Roum. Physiol. 1977: 14: 47.

COCULESCU M.: Neuroendocrinologie clinică. Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1986.

DANIELOPOLU D.: Le tonus cardiovasculaire et l'épreuve amphotrope carotidienne, Masson et Cie, Paris, 1935.

DANIELOPOLU D.: Farmacodinamie nespecifică. Vol. I şi II. Edit. Academiei R. P. R., Bucureşti, 1954.

DAVIES A., BLAKELEY A. G. H., KIDD C.: Human Physiology. Churchill-Livingstone, Edinburgh, London, 2001.

DEVLIN Th. M.: Textbook of Biochemistry, ed. a 3-a. Wiley-Liss, New York, 1992.

DICULESCU I. şi colab.: Biologie celulară. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983.

DUBOS R.: L'homme et l'adaptation au milieu. Payot, Paris, 1973.

DZAU V. J., THEODORE COOPER LECTURE: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. Hypertension 2001; 37(4): 1047-52.

ECCLES C. L.: The Physiology of Synapses. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964.

ERNST E., STRAUB B. F.: Symposium on muscle. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1968.
FABRE R., ROUGIER G.: Physiologie Médicale, Maloine, Paris, 1961.
FENN O., RAHN H.: Handbook of Physiology (Respiration). American Physiological Society, Washington, 1964.
FEYRTER F.: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen, Mandrich W. (ed.), Viena, 1953.
FLÜCKIGER E., DEL POZO E., von WERDER K.: Prolactin – physiology, pharmacology and clinical findings. Springer Verlag, Berlin – Göttingen – Heidelberg, 1982.
FOLKOW B., UVNÄS H.: Acta physiol. Scand. 1954; 47: 125.
FURCHGOTT F. R.: Circul. Res. 1983; 53 (5): 557.
GAILLARD F. M.: Le sommeil – ses méchanisms et ses troubles. Payot, Lausanne, 1990.
GAMBLE J. C.: The Muscular-skeletal system – physiological basis. Raven Press, New York, 1987.
GANONG W. E.: Review of Medical Physiology, ed. a 11-a. Drawer L. (ed.). Lange Medical Publishers, Los Altos, California, 1983, 377–414.
GANTEN D., MINNICH J. L., GRAUCHER P. şi colab.: Science 1971; 173: 64.
GANTEN D., PRINTZ M., PHILLIPS M. I. şi colab.: The Renin-Angiotensin System in the Brain. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York, 1982.
GOODMAN L. S., GILMAN A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, MacMillan Company, New York, 1985.
GROZA P., HAULICĂ I.: Fiziologie, Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1966.
GROZA P.: Fiziologia umană, ed. a 3-a, Edit. Medicală, Bucureşti, 1988.
GROZA P.: Fiziologia tractusului digestiv. Edit. Academiei, Bucureşti, 1986.
GUYTON C. A.: Function of the Human Body. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1969.
GUYTON C. A.: Medical Physiology, ed. a 7-a, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
GUYTON C. A.: Textbook of Medical Physiology, ed. a 8-a. W. B. Saunders Comp., 1991.
HARBORNE J. R.: Introduction to Ecological Biochemistry. Academic Press. Inc., New York, 1977.
HARPER A. H.: Review of Physiological Chemistry, Lange Medical Publishers, Los Altos, California, 1969.
HARRIS G. W.: Neural Control of the Pituitary Gland. Edward Arnold Publishers, Londra, 1955.
HAULICĂ I.: Sistemul nervos vegetativ. Edit. Medicală, Bucureşti, 1975.
HAULICĂ I. (sub red.): Fiziologia umană, ed. a 2-a. Edit. Medicală, Bucureşti, 1996.
HAULICĂ I., BILD W., MIHĂILĂ C., ŞERBAN D. N., ŞERBAN L., BOIŞTEANU D., IONIŢĂ T., RĂDĂŞANU O.: Comparative study of the inhibitory effects of adrenomedullin on angiotensin II contraction in rat conductance and resistance arteries. J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2004; 5(2): 79–83.
HAULICĂ I., DOBRESCU GIOCONDA: Transmiterea sinaptică. Edit. Academiei Române, Bucureşti, 1999.
HAULICĂ I., PETRESCU Gh., BRĂNIŞTEANU D. D.: Sistemul renină-angiotensină. Edit. Junimea, Iaşi, 1978.
HAULICĂ I., PETRESCU G., SLĂTINEANU S. M., BILD W., MIHĂILĂ C. N., IONIŢĂ T.: New bioactive angiotensins formation pathways and functional involvements. Rom. J. Int. Med. 2004; 42 (1): 22–40.
HAULICĂ I., CĂRARE N., ROTARU C. şi colab.: Elemente de fiziologie. I. M. F. Iaşi, 1979.
HAULICĂ I., BRĂNIŞTEANU D. D., PETRESCU Gh.: Hormonii locali. Edit. Junimea, Iaşi, 1983.
HERMANN H., CIER J. F.: Précis de physiologie, ed. a 3-a. Vol. I–IV, Masson et Cie, Paris, 1975.
HEYMANS C., BOUCKAERT J. J.: C. R. Séances Soc. Biol. 1932; 110: 202.
HOEBEL B.: In: Monoamines, Opiates and Brain – Gut Peptites, Eating and its Disorders. Sunkard A. I., Stellar E. (ed.). Raven Press, New York, 1984.
HOGG R. J., KOKKO J. P.: Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1979; 95–131.
HOUSEKNECHT K. L., BAILE C. A., MATTERI R. L., SPURLOCK M. E.; The biology of leptin: a review. J. Anim. Sci. 1998; 76(5): 1405-20.
ICHIKAWA I.: Am. J. Physiol. 1982; 447–455.
KAYSER Ch: Physiologie. Vol. III, Flammarion (Médecine-Sciences), Paris, 1963.
KEIDELL W. D.: Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie, G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1985.
KITAMURA K., KANGAWA K., KAWAMOTO M., ICHIKI Y., NAKAMURA S., MATSUO H., ETO T.: Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993; 192(2): 553-60.
KREINDLER A.: Structura şi funcţiile sistemului nervos central. Edit. Academiei R. S. R., Bucureşti, 1976.
KUFFLER S. W., NICHOLIS J. G., MARTIN A. R.: From Neuron to Brain Sinover. Ass. Inc. Publ. Sunderland Mass., 1984.
LAGET P.: Biologie et physiologie des éléments nerveux. Masson et Cie, Paris, 1970.
LERNER A. B., CASE J. D., HEINZEIMANN R. V.: Am. Chem. Soc. 1959; 81: 6 084.
LHERMITTE şi colab.: Système nerveux et muscles. En: La pathologie médicale. Vallery-Radot (ed.). Flammarion, Paris, 1974.
LIEBERMAN D. A.: Learning and memory. Thomson-Wadsworth, Australia, 2004.
LONG S. E., DUFFIN J.: Can. J. Physiol. Pharmacol. 1984, 62, 2, 161–182.

MAAS J. W., LANDIS D. H.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1971; 177 (3): 600.
McILWAIN H., BACHELARD S. H.: Biochemistry and Central Nervous System. Churchill-Livingstone, Londra-Edinburgh, 1985.
McLENNAN H.: Synaptic Transmission. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1970.
MEYER Ph.: Physiologie humaine. Flammarion (Médecine-Sciences). Paris, 1980.
MIHĂILĂ I.: Bazele ştiinţifice şi aplicaţiile ergonomiei. Edit. Medicală, Bucureşti, 1982.
MILCU S. M., PAVEL S., NEACŞU C.: Endocrinology, 1963; 72: 953.
MINAIRE Y., LAMBERT R.: Physiologie humaine – La digestion. Edit. Villeurbanne, 1976.
MINEU I., MIHALACHE N., CHEŢA D.: Elemente de biochimie şi fiziologie a nutriţiei. Edit. Medicală, Bucureşti, 1985.
MONNIER M.: Functions of the Nervous System: Elsevier N. V. Nitgevers Mij., Amsterdam, 1970.
MOREL F., DOUCET A.: Physiol. Rev. 1986; 66 (2): 377–467.
MORIN G.: Physiologie du systéme nerveux central. Masson et Cie, Paris, 1971.
MOUNTCASTLE V. B.: Medical Physiology. C. V. Mosby Company, 1982.
MUNGIU O. C.: Tratat de algeziologie. Edit. Polirom, Iaşi, 2002.
MUREŞAN ADRIANA: Eritropoietina – Implicaţii fiziologice, fiziopatologice şi clinice. Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1997.
NAYLER W. G.: The Endothelius. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1990.
NEAMŢU C., NEAMŢU A.: Bazele neurofiziologice ale durerii. Edit. Venus, Iaşi, 2001.
NIEUWENHUYS R.: Chemoarchitectura of the brain. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1985.
PAGES A.: Le système endocrinien diffus. Ann. Anat. Pathol. 1975; 19 (4): 335.
ONAISSI M. A., CAPRON H.: Fibronectines: structures et fonctions. Ann. Inst. Pasteur Immunol. 1985; 136 C (2): 169–185.
PASTUCH O.: Condiţiile de viaţă ale omului sub apă. În: Probleme actuale de biologie. Pora E. (ed.). Vol. III. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983, 196–230.
PAULESCU N. C.: Arch. Int. Physiol. 1921; 17: 85.
PĂUN R.: Tratat de medicină internă. Aparatul respirator. Edit. Medicală, Bucureşti, 1983.
PĂUŞESCU E., CHIRVASIE R., NECHIFOR M.: Prostaglandinele în patologie şi terapeutică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1982.
PEARSE A. C. E.: Nature 1966; 211: 598.
PETRESCU G., HAULICĂ I.: Sistemul renină-angiotensină – de la experiment la clinică. Edit. Academiei Române, Bucureşti, 2002.
PHOMER K.: Acta Physiol. Scand. 1977; 93: 48.
PITIŞ M.: Endocrinologie. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1985.
POPA GR. T., FIELDING U.: J. Anat. 1930; 65: 88.
POPOVICIU L.: Somnul normal şi patologic. Edit. Medicală, Bucureşti, 1972.
POPOVICIU L., HAULICĂ I.: Patologia sistemului nervos vegetativ. Edit. Medicală, Bucureşti, 1982.
PORA A. E. : Homeostazia. Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1981.
RADU H.: Patologia unităţii motorii. Edit. Medicală, Bucureşti, 1978.
RESTIAN A.: Medicină cibernetică. Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
ROUSSY G., MOSINGER M.: Rev. Neurol. 1938; 69: 459.
ROUSHMER F. R.: Structure and Function of the Cardiovascular System. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1976.
SABĂU M.: Fiziologia inimii. Edit. University Press, Tg. Mureş, 1999.
SAGER O., MAREŞ A., NEŞTIANU V.: Formaţia reticulată. Edit. Academiei R. S. R., Bucureşti, 1965.
SAULEA A., TACHE S.: Fiziologia ţesuturilor excitabile. Edit. Risoprint, Cluj-Napoca, 2004.
SCHARRER E. Z.: Physiol. 1928; 7: 1.
SHERWOOD L.: Human Physiology – From cells to systems, ed. a 4-a. Brooks/Cole, Australia, Canada, Mexico, 2001.
SCHIMMEL M., UTIGER R. D.: Ann. Intern. Med. 1977; 87: 760.
SCHNEIDER E., PETROIU ANA, ŞTEFĂNICĂ P. şi colab.: Fiziologie. Vol. IV, I. M. F., 1985.
SCHNEIDER Fr., PETROIU ANA, NIHALĂŞ GEORGETA şi colab.: Fiziologie. Vol. III, I. M. F. 1985.
SCHMIDT F. R., THEWS G.: Human Physiology. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1983.
SCHMIDT-NELSEN B.: Yale J. Biol. Med. 1979; 545–561.
SELYE H.: Annual Report on Stress. Acta Inc. Medical Publ. 1951.
SLONIM N. B.: Respiratory Physiology. C. V. Mosby Company, St. Louis, 1979.
SMITH T. J., EDELMAN J. S.: Fed. Proc. 1979; 38: 2150.
STAMATOIU I., AŞGIAN B., VASILESCU C.: Electromiografie clinică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1983.
STRATTON B. D.: Neurophysiology. McGraw-Hill Book Company, New York, 1981.
STROESCU V.: Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a 11-a. Edit. Medicală; Bucureşti, 1999.
STRUNGARU Gr., POP M., HEFCO V.: Fiziologie animală. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983.
STRUNGREN B.: Bazele ecologiei generale. Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1982.

ŞTEFLEA D. (sub red.): Cronobiologia şi medicina. Edit. Medicală, Bucureşti, 1986.
TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologia şi fiziopatologia reproducerii umane. Edit. Medicală, Bucureşti, 1977.
TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologia şi fiziopatologia sistemului nervos. Edit. Medicală, Bucureşti, 1978.
TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologia şi fiziopatologia respiraţiei. Edit. Medicală, Bucureşti, 1979.
TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologie şi fiziopatologie hemodinamică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1985.
ŢURCANU L., MITROFAN LUCIA: Neonatologie. Edit. Medicală, Bucureşti, 1985.
VANDER J. A., SHERMAN H. J., LUCIANO S. D.: Human Physiology. McGraw-Hill Book Company, New York, 1970.
VASILESCU V., MĂRGINEANU D. G.: Introducere în neurobiofizică. Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1979.
VIDYASAGAR D., SARNAI K.: Neonatal and Pediatric Intensive Therapy. PSG Publishing Company Inc., Littletown, 1985.
VINCENT J. D., SIMONNET G.: J. Physiol. (Paris) 1986; 8: 51.
WALSH J. V.: In: Gastrointestinal Hormones and Peptides, Johnson L. T. (ed.). Raven Press, New York, 1981.
WRIGHT S.: Physiologie appliquée à la médecine. Flammarion (Médecine-Sciences), Paris, 1973.
WURTMAN R. J., AXELROD J.: J. Biol. Chem. 1966; 241: 2 301.
YALOW R. S.: Principles of Competitive Protein-Binding Assays. Lippincott Co., Philadelphia, 1971.
ZANOSCHI CRISTACHE: Anatomie funcţională ginecologică. Edit. Scripta Manet, Iaşi, 2004.
ZĂGREAN L.: Neuroştiinţe – Principii fundamentale. Edit. Universităţii „Carol Davila", Bucureşti, 2002.

INDEX ALFABETIC

A

B

C

D

E

F

G

H

I

Î

J

K

L

M

N

O

P

R

S

Ş

T

Ţ

U

V

Z